Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

# TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR PATHOGENESE DER SCHOCKLUNGE. KORRELATION MORPHOLOGISCHER UND LABORCHEMISCHER PARAMETER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Günther Dannecker
aus Schwenningen

1980

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

# TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR PATHOGENESE DER SCHOCKLUNGE. KORRELATION MORPHOLOGISCHER UND LABORCHEMISCHER PARAMETER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Günther Dannecker
aus Schwenningen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. H. Heimann |
| 1. Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. P. Ostendorf<br>(Professor Dr. H. D. Waller) |
| 2. Berichterstatter: | Universitätsdozentin Dr. H. Fischbach |

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0090

## I. Einleitung

Seit etwa 1965 wird zunehmend von Lungenkomplikationen berichtet, die bevorzugt einerseits postoperativ durch septische Komplikationen und andererseits nach ausgedehnten Gewebsnekrosen im Rahmen von schweren Polytraumata auftreten können. Diese Komplikationen entwickeln sich in der Regel nach einer Latenzzeit von Stunden bis zu einigen Tagen. Nach einer anfänglich erfolgreichen Stabilisierung von Blutdruck und Kreislauf entwickelt sich eine progrediente globale Ateminsuffizienz bevorzugt bei solchen Patienten, deren Kreislaufstabilisierung schwierig war und die größere Infusionsvolumina zur Anhebung des Blutdruckes benötigten. "Alle pathophysiologischen und pathomorphologischen Vorgänge, die der Entwicklung dieser respiratorischen Insuffizienz zugrunde liegen, faßt man unter dem Begriff der S c h o c k l u n g e zusammen" (99).

Bereits während des ersten Weltkrieges wurde als pulmonale Komplikation von Schwerverwundeten der sogenannte massive Kollaps der Lunge beschrieben. CHURCHILL erwähnte 1925 den massiven Kollaps auch als postoperative Komplikation. Seine mikro- und makropathologischen Beschreibungen haben Ähnlichkeit mit den Befunden der heutigen Schocklunge (25). Stand im zweiten Weltkrieg noch das akute Nierenversagen als unmittelbare Folge eines Schock-

geschehens im Vordergrund, so wurde mit der Behandlungsmöglichkeit der künstlichen Niere zunehmend die Entwicklung einer komplizierten respiratorischen Insuffizienz beobachtet (13, 72).

So wurde bereits 1946 über die sogenannte "wet lung" bei Kriegsverwundeten berichtet (18) und 1950 und 1963 ähnliche Veränderungen als "Kongestive Atelektasen" beschrieben (11, 50). Diese Komplikationen wurden allerdings als Folge intravenöser Flüssigkeitstherapie aufgefaßt, vergleicht man aber die beschriebenen klinischen Syndrome mit den jetzigen Untersuchungsergebnissen, so sind die beschriebenen Befunde weitgehend identisch. BAER und OSBORNE (7) beobachteten darüber hinaus 41 Patienten, die nach Operationen am offenen Herzen gestorben waren. Mehr als 70 % davon hatten Lungenveränderungen, deren Charakterisierung jener von JENKINS ähnelt. Ein zunehmend bedrängendes Problem wurden die Lungenveränderungen dann insbesondere während der Eskalation des Vietnam-Konflikts von 1960-1968. Trotz optimaler Primärversorgung, die zunächst ein Überleben ermöglichte, starben viele der Verwundeten Stunden bis Tage später an einer globalen progredienten respiratorischen Insuffizienz. Häufigste Todesursache wurde somit die posttraumatische Lungeninsuffizienz (31, 64). HARDAWAY

prägte schließlich 1967 den Begriff für diese Lungenveränderungen: "The cause of death of all patients who survived the shock period but subsequently died was respiratory failure. Only two patients of the 19 had any pulmonary disease prior to the shock episode. This respiratory lesion has been called "shock lung" or acute pulmonary failure. It is characterized by pulmonary congestion, hemorrhage, actelectasis, edema and capillary thrombi". (45). 1967 wurde diese respiratorische Insuffizienz von ASHBAUGH et al. auch im Zivilbereich erkannt und beschrieben. Die Autoren hatten ihre Beobachtung an 12 Zivilpersonen gemacht, die ein akutes Atemnotsyndrom bis 96 Stunden nach Krankheitsbeginn entwickelten (4).

Während über die entscheidenden Grundlagen der Therapie dieser Lungenveränderungen weitgehende und zunehmende Übereinstimmung besteht, ist die Ätiologie und Pathogenese wie auch die histologische und anatomische Charakterisierung der Lungenveränderungen noch immer umstritten. Das gilt insbesondere für die Klinik der Frühphasen. Diese Situation wird verdeutlicht durch die Fülle der Synonyma für diese Lungenveränderungen, die in der Literatur seit 1967 eingeführt wurden.

Diskutiert wurden in der Literatur eine Vielzahl möglicher ätiologischer Faktoren, von denen die wichtigsten

nachfolgend aufgeführt werden:

- Störung des surfactant-Systems (8, 38)
- direktes Lungentrauma (41)
- Fett-Embolie (63)
- Transfusionsembolie (17, 26, 77)
- $O_2$-Toxizität (47)
- Dauerbeatmung (13)
- neurogene Faktoren (74)
- Lungenhypoperfusion (13)
- Übertransfusion (41)
- Herzversagen (41)
- Humorale Faktoren (13)
- DIC / microembolism syndrome (14,41,42,45,71)
- Hemmung der Fibrinolyse (56,57,88,95,96)

Unter diesen Faktoren ist die disseminierte intravasale Gerinnung sicher von zentraler Bedeutung, ihr wird bei der Entstehung der Schocklunge bzw. des Atemnotsyndroms die entscheidende Rolle zuzuschreiben sein (14,41,42,45,71). Auch die Hemmung der Fibrinolyse wird als weiteres wesentliches ätiologisches Agens betrachtet (56,57,88,95,96).

Diese Beobachtungen führten zu der Entwicklung eines Versuchsmodells, bei dem die progressive respiratorische Insuffizienz durch die intravenöse Infusion von Thrombin und einem Fibrinolysehemmer (AMCHA) indu-

ziert werden sollte. Mit diesem Modell sollte erstens der Nachweis versucht werden, daß die durch Thrombin und Fibrinolysehemmer induzierte Verbrauchskoagulopathie Lungenveränderungen hervorrufen kann, die den Veränderungen menschlicher Lungen bei schwerer respiratorischer Insuffizienz entsprechen. Zweitens sollte versucht werden, den zeitlichen und stufenweisen Entwicklungsgang der gewonnenen histologischen Veränderungen zu erkennen und gleichzeitig eine Korrelation dieser festgestellten histologischen Veränderungen mit den Untersuchungsergebnissen der Blutgasbestimmungen, des Lactatspiegels, den Blutbildveränderungen und dem Blutdruck festzulegen. Grundvorstellung dieser Bemühungen war, einen Beitrag zur Pathogenese und frühzeitigen Sicherung der Diagnose "Schocklunge" zu erreichen, weil nur durch die Abgrenzung verschiedener Phasen dieses gefährlichen Krankheitsbildes eine Früherkennung möglich erscheint, und andererseits durch die Frühdiagnose eine rechtzeitige und erfolgreiche Therapie ermöglicht werden kann.

## II. Materialien

### 1. Pharmaka

Äthyl-1-methyl-benzyl-imidazol-5-carboxylat
(Etomidate$^{R}$ Janssen).

Pentobarbital-Natrium (Nembutal$^{R}$ Abbott).

Procainhydrochlorid 1 % (Novocain$^{R}$ Hoechst).

Atropinsulfat (Atropinum sulfuricum Cascan).

Steriles Thrombin (Topostasin$^{R}$ Roche).

Trans-4-aminomethyl-cyclohexan-carbonsäure = AMCHA
(Anvitoff$^{R}$ Knoll).

Natriumcitrat-Lösung 3,8 % (Universitätsapotheke).

Natriumcarbonat-Lösung 0,01 %.

Heparin 25 000 USP U/5ml (Liquemin$^{R}$ Roche).

Physiologische Kochsalzlösung 0,9 % (Biotest).

Formaldehyd 37 % (Merck).

Perchlorsäure 0,6 N.

Test-Kombination-Lactat-UV-Test (Boehringer).

Phosphatpufferlösung pH 7,4.

### 2. Labormaterial

Katheter Abboven-16 und Abboven-18 (Abbott).

Butterfly-Venenpunktionsbesteck 21 (Abbott).

Säurefreie stabilisierte Elektrolytlösung
(Isoton II$^{R}$-Coulter-electronics).

EDTA-di-Kalium Röhrchen (Greiner).

3. Geräte

Infusionspumpe DAS 234 51 (Sandoz Medizintechnik).

Coulter Counter (Coulter-electronics).

Gas Check AVL (Firma AVL).

Spektralphotometer (Zeiss).

Eppendorf Photometer.

Statham P 23 D (Statham).

Druckumwandler (Firma Hellige).

Direktschreiber Perkin/Elmer (Bodenseewerk).

4. Versuchstiere

Kaninchen beiderlei Geschlechts, Gewicht 3,2 - 4,8 kg (Kreuzungsrasse).

## III. Methoden

### 1. Blutgasanalysen

Messung von $p_aO_2$, $p_aCO_2$ und pH im arteriellen Blut sofort nach Entnahme aus heparinisierten Kapillarröhrchen im Gas Check AVL. Berechnung von Standardbicarbonat und Sauerstoffsättigung nach ASTRUP et al. (6).

### 2. Rotes und weißes Blutbild

Messung von Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozyten aus 64 µl EDTA-Blut, verdünnt in 10 ml Isoton II unmittelbar nach Entnahme mit dem Coulter Counter.
Differentialblutbild in typischer Weise differenziert nach panoptischer Färbung (Pappenheim).

### 3. Thrombozyten

Unmittelbar nach Blutentnahme Zählung aus EDTA-Blut in der Neubauer-Kammer.

### 4. Hämoglobin im Plasma

100 µl Plasma verdünnt in 1000 µl 0,01%iger $Na_2CO_3$-Lösung. Messung der Extinktionen bei 380, 415 und 450 nm.

Berechnung nach der Formel:

$$(2x \text{ Ext. } 415 - (\text{Ext. } 450 + 380)) \times \text{Faktor}$$

$$= \text{mg \% } HbO_2 \text{ / 100 ml.}$$

$$\text{Faktor} = 1000 \times \text{Verdünnung} / 1.655 \times 79{,}46.$$

5. Lactat-Bestimmung (n. 37)

1 ml heparinisiertes Frischblut versetzt mit 1 ml eisgekühlter Perchlorsäure. 4 min Zentrifugation bei 3200 U/min. 100 µl in 1 ml Hydrazinpuffer. Nach Zugabe von NAD und LDH Messung der Extinktion der Probe. Ausrechnung nach Wertetabelle.

Testprinzip: L-Lactat + $NAD^+$ $\xrightleftharpoons{LDH}$ Pyruvat + NAD + $H^+$

6. Blutdruck

Kontinuierliche Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes über den arteriellen Katheter.

7. Atemfrequenz

Zu Zeiten der Blutentnahmen regelmäßige Bestimmung der Atemfrequenz.

8. Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Regelrechte und vollständige Autopsie, Zeitraum zwischen Tod und Sektion 15 min. Bestimmung des Lungengewichtes. Ein peripherer und ein zentraler Schnitt aus jedem Lungenlappen, Fixierung in 4 %

phosphatgepufferter Formalinlösung.
Färbung: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Elastica van Gieson, Azan- und Goldner-Färbung.
Histologische Untersuchung auf folgende Parameter: Mikrothrombosierung, perivaskuläres Ödem, interstitielles Ödem, Granulozyteninvasion, hyaline Membranen, Fettlobuli, Dilatation der Lungengefäße, Endothelschädigung, Zellproliferation, intraalveoläres Ödem, Lungeninfarkt, Bronchopneumonie.

Skalierung: I = nein, II = Spur, III = schwach,
IV = mittel, V = stark, VI = ausgeprägt.

Diese semiquantitative Skalierung der histologischen Parameter erfolgte von zwei unabhängigen Untersuchern.

9. Statistische Untersuchungen

Zur statistischen Überprüfung der Ergebnisse wurde der t-Test für korrelierende Stichproben verwendet. Dieser Test läßt eine Aussage zu, ob sich der zum Zeitpunkt $t_1$ bestimmte Mittelwert $d_1$ aus der Grundgesamtheit n signifikant vom Mittelwert $d_2$ (Zeitpunkt $t_2$, gleiche Grundgesamtheit) unterscheidet.
Als Signifikanzniveaus wurden festgelegt:
$p < 0{,}05$: signifikant, Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5$ %
$p < 0{,}01$: hoch signifikant, Irrtumswahrscheinlichkeit $< 1$ %.

Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit der Mittelwerte wurde die Standardabweichung des Mittelwertes nach folgender Formel berechnet:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Eine statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte nur für die Gruppen 1 und 2 (siehe Kap.IV, 1), da bei Gruppe 3 die Überlebenszeit der Versuchstiere zu kurz und zu unterschiedlich war.

10. Tierversuch

a) Anästhesie und Operation.
12 Stunden vor Versuchsbeginn Absetzen fester Nahrung. I.m.-Injektion von Atropinsulfat 0,038 mg. 30 min später Narkose mit Pentobarbital über die linke Ohrvene (20 mg/kg Körpergewicht). Nach Lokalanästhesie mit Novocain 1 ml subcutan im rechten Trigonum caroticum Aufsuchen der Vena jugularis und Einschieben des Abboven 16 in die Jugularis interna, Vorschieben der Katheterspitze unter Röntgenkontrolle bis in Vorhofhöhe. Einlegen eines zweiten Abbott-Katheters in die freipräparierte Arteria carotis, Vorschieben

des Katheters um ca. 5 cm bis in den Aortenbogen. Unterbindung der Gefäße, Hautnaht, abschließende Röntgenkontrolle zur Bestimmung der Katheterspitzenlage (Abb.1). Abbildung 2 zeigt die Konstruktion, mit deren Hilfe es möglich war, die Kaninchen stehend zu röntgen.

Abb.1.
Rö-Thorax seitlich zur Katheterkontrolle: Ven dickerer Katheter im rechten Vorhof; arteri dünnerer Kather im Aor tenbogen.

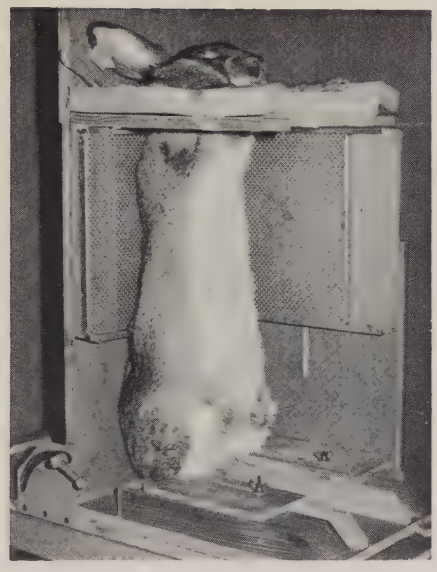


Abb.2.
Vorrichtung für Rö-Thorax-aufnahmen (p.a. und seitlich)

Dauer der Operation zwischen 45 und 60 min. Bei unzureichender Lage der Katheter Vorschieben des venösen Katheters bis zum rechten Vorhof, da bei peripherer Lokalisation Gefahr einer Jugularisthrombose mit nachfolgender Makrothrombosierung. Beginn der AMCHA- und Thrombin-Infusion erst 6-7 Stunden nach Ende der Nembutalnarkose, da durch diese Narkoseform eine passagere Leukopenie mit relativer Lymphozytose und eine Beeinflussung des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Druckes auftraten (Abb.3 und 4). (Siehe dazu LUMB (58)).

Abb.3. Leukozyten in 1000/µl bis 6 1/2 h nach Pentobarbital-Injektion.

Abszisse: K = Kontrollwert; 60, 90....= Z (Zeit) in min.

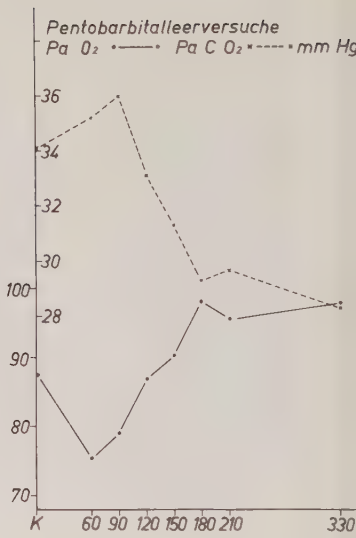



Abb.4. Arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxyddruck in mm Hg bis 6 1/2 h nach Pentobarbital-Injektion.

Linke Ordinate: $p_aO_2$

Rechte Ordinate: $p_aCO_2$

Abszisse: wie in Abb.3

Während dieser Zeit Infusion von 9 ml NaCl/h. Injektion von 100 mg AMCHA/kg Körpergewicht über den venösen Katheter. 30 min nach dieser Injektion Thrombininfusion in folgenden Dosierungen:

Gruppe 1 100 U Thrombin/kg/h
Infusionsdauer 270 min = 4,5 h
n = 6

Gruppe 2 300 U Thrombin/kg/h
Infusionsdauer 90 min = 1,5 h
n = 6

Gruppe 3 600 U Thrombin/kg/h
Infusionsdauer 10 min.
n = 6

Gruppe 1-3 100 mg AMCHA/kg/h ab Start Thrombin-Infusion bis zum Versuchsende.

b) Blutentnahmen

Sämtliche Blutentnahmen erfolgten über den arteriellen Katheter, 2 Kontrollwerte, anschließend Blutentnahmen nach 10, 20, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 min nach Beginn der Thrombininfusion. Blutentnahmemenge pro Wert 5ml.

Eine Kontrollgruppe wurde in identischer Weise behandelt, jedoch ohne Thrombin- und AMCHA-Infusion. Diese Tiere wurden 14 h nach Operation durch eine Überdosis Pentobarbital getötet.

Die nachfolgende Skizze zeigt schematisch den Aufbau der Versuchsanordnung (Abb.5).

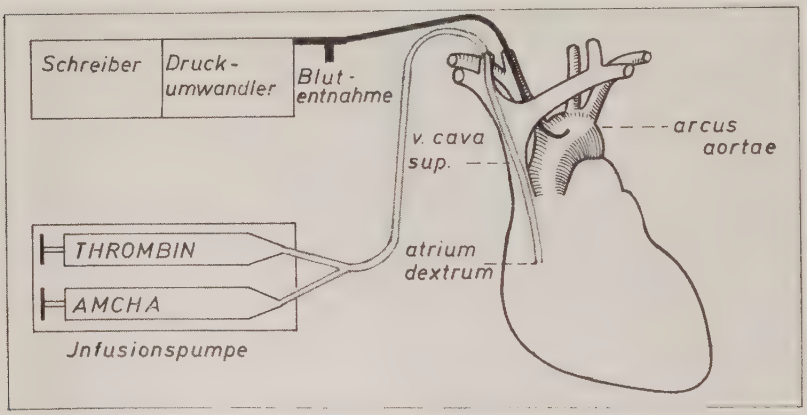



Abb.5. Versuchsaufbau

## IV. Ergebnisse

### 1. Blutgasanalysen

In den beiden Versuchsgruppen mit längerer Infusionsdauer von Thrombin (Gruppe 1 und 2) stieg der pH-Wert in den ersten 30 min signifikant an, bei Gruppe 1 von einem Ausgangswert von 7,41 auf 7,48, bei Gruppe 2 von 7,45 auf 7,50. Bei der Versuchsgruppe 2 blieben diese Werte bis zum 2 h-Kontrollwert nahezu konstant, anschließend erfolgte ein kontinuierlicher, aber nicht signifikanter Abfall bis zum 6 h-Wert von 7,36. Im Gegensatz dazu fielen die Werte der Gruppe 2 sofort nach dem 30 min-Wert ab, der pH-Wert nach 4 Stunden betrug 7,09, $p < 0,05$ (Abb.6). Die Infusion von 600 U Thrombin/kg/h (Versuchsgruppe 3), bei der alle Versuchstiere zwischen der 18. und 32. min verstarben, führte zu einem Anstieg des pH von 7,39 auf 7,48 beim 30 min-Wert. Während dieser Zeit kam es zu einem $p_aCO_2$-Abfall von 33,3 auf 25,0 mm Hg. Auch die $p_aCO_2$-Verlaufskurven der Versuchsgruppen 1 und 2 zeigten als Folge der klinisch feststellbaren Hyperventilation eine ähnliche Entwicklung. Nach zunächst steilem Abfall kam es präfinal wieder zu einem Anstieg. Bei der Gruppe 1 fiel der $p_aCO_2$ von einem Ausgangswert von 31,5 mm Hg auf den 4 h-Minimalwert von 21,4 mm Hg ab ($p < 0,05$). Der anschließende Anstieg bis zu einem 6 h-Wert von 25,2 mm Hg war hoch signifikant. Bei

der Versuchsgruppe 2 zeigte sich nach kurzem initialen, aber nicht signifikantem Anstieg zum 10 min-Wert von 31,2 mm Hg ein im Vergleich zu Gruppe 1 noch rascherer Abfall zum 3 h-Wert von 19,0 mm Hg (p  0,05). Der präfinale Anstieg war in dieser Versuchsgruppe geringer und statistisch nicht signifikant (Abb.7).

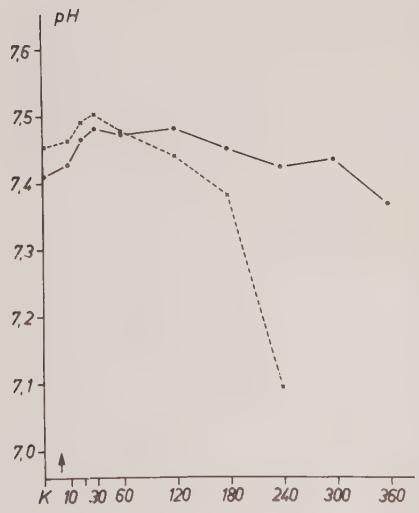



Abb.6.

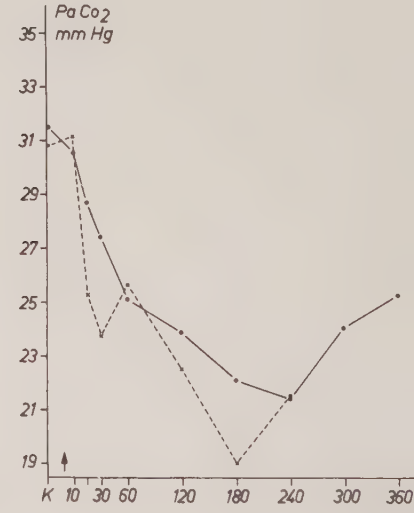



Abb.7.

pH und $p_aCO_2$ bei Kaninchen der Versuchsgruppe 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

↑ Beginn Thrombin-Infusion

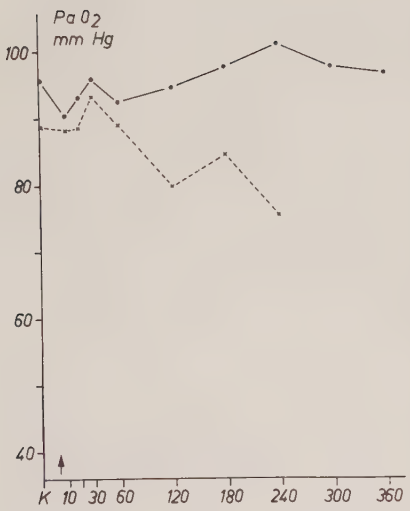
Abszisse: K = Kontrollwert  Z (Zeit) in min.

●———● Gruppe 1  X— — —X Gruppe 2

Während in der Versuchsgruppe 3 trotz kürzester Versuchsdauer beim 20 min-Wert ein $p_aCO_2$-Abfall von 91,2 auf 88,0 mm Hg festgestellt werden konnte, zeigte die $p_aCO_2$-Kurve der Gruppe 1 in keinem Bereich signifikante Veränderungen. Bei der Versuchsgruppe 2 hingegen war der Abfall vom 30 min - Wert von 91,3 mm Hg auf den 2 h-Wert von 79,9 mm Hg signifikant. Nach zwischenzeitlichem Anstieg erfolgte ein weiterer, jedoch nicht mehr signifikanter Abfall. Der $p_aCO_2$ nach 4 h betrug 75,5 mm Hg (Abb.8).
Der Basenexzess fiel bei den Versuchsgruppen 1 und 2 nach initialem Anstieg stark ab, wobei diese Veränderungen bei Versuchsgruppe 2 deutlicher und schneller auftraten als bei Gruppe 1; der 4 h-Wert betrug bei Versuchsgruppe 2 -15,8. Diese Veränderungen in der zweiten Versuchsgruppe waren signifikant (Abb.9).

2. Laktatbestimmung

Bei den Versuchsgruppe 1 und 2 zeigte sich bis zum 10 min-Wert ein geringfügiger, aber nicht signifikanter Abfall des Laktatspiegels von einem Ausgangswert von 1,5 bzw. 1,0 mmol/l. Bis zur Kontrolle nach einer Stunde war der Verlauf beider Werte annähernd parallel ansteigend (Abb.10). Anschließend zeigte die Versuchsgruppe 2 einen steilen signifikanten Anstieg, der 3 h-Wert be-



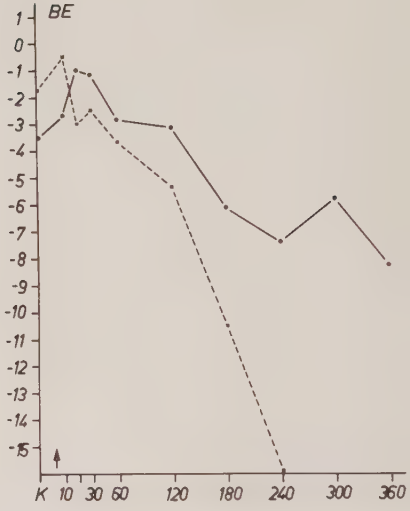




Abb.8. Abb.9.

$p_aO_2$ und Basenexzess bei Kaninchen der Versuchsgruppe 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

↑ Beginn Thrombin-Infusion

Abszisse: K = Kontrollwert Z in min

•——— • Gruppe 1 x— — —x Gruppe 2

trug 12,0 mmol/l. Der in der Versuchsgruppe 1 nachweisbare Anstieg des Laktatspiegels verlief flacher, 6 Stunden nach Versuchsbeginn wurden 7,75 mmol erreicht ($p < 0,05$). Dieser Laktatanstieg begann bei beiden Versuchsgruppen zu einem Zeitpunkt, da sich der pH-Wert noch in basische Richtung

verschob. Eine direkte Korrelation der beiden Parameter ist in Abb.11 dargestellt.

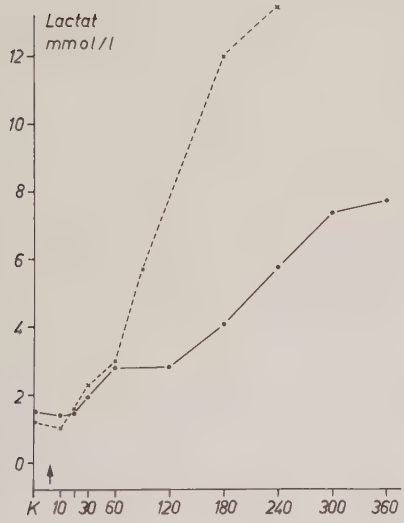



Abb.10.

Laktat bei Kaninchen der Versuchsgruppe 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

↑ Beginn Thrombin-Infusion

Z in min, •——• Gruppe 1,

x— — —x Gruppe 2

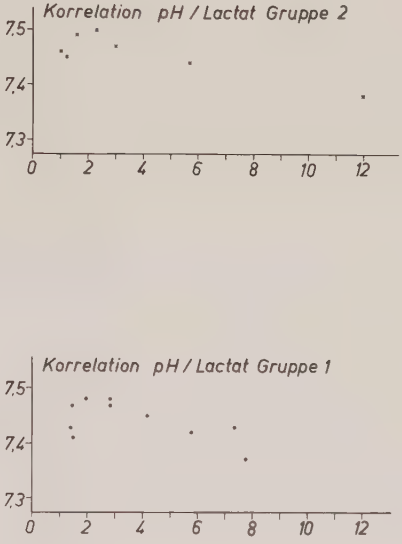



Abb.11.

Korrelation der pH-Werte mit den zu gleicher Zeit gemessenen Laktat-Werten bei Versuchsgruppe 1 und 2.

Abszisse: Laktat in mmol/l

Ordinate: pH

## 3. Blutbildveränderungen

Über die Veränderungen des roten und weißen Blutbildes (Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten) unterrichten die Abb. 12,13,14,15,16.
Während sich die genannten Parameter für die Versuchsgruppe 3 wegen der Kürze der Versuchszeit weitgehend unverändert darstellten, zeigte die Versuchsgruppe 1 bis auf einen kurzen, nicht signifikanten Anstieg zwischen der 20. und 30. min einen hochsignifikanten Abfall der Erythrozyten, des Hämatokrits und des Hämoglobins. Bei der Versuchsgruppe 2 fielen diese drei Parameter bis 3 Stunden nach Infusionsbeginn weniger steil ab ($p < 0,05$), der darauf folgende präfinale Anstieg war jedoch nicht signifikant (Abb.12, 13, 14).

Auffallend war bei den Versuchsgruppen 1 und 2 ein schneller hochsignifikanter Abfall der Leukozyten, der bei beiden Versuchsgruppen den tiefsten Wert nach 2 Stunden erreichte. Betrug der Ausgangswert in Versuchsgruppe 1 9350 Zellen/µl, so belief sich der Minimalwert nach 2 Stunden auf nur 3750 Zellen/µl. Der anschließende deutliche Wiederanstieg - 6 Stunden nach Infusionsbeginn wurden 8250 Zellen gezählt - war ebenfalls statistisch signifikant. Sowohl beim Abfall als auch beim Anstieg betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 %. Der Minimalwert der Versuchsgruppe 2

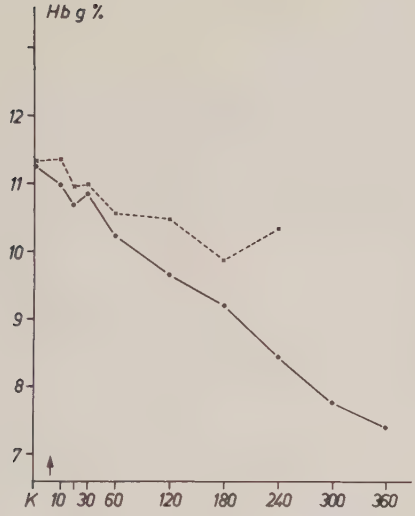



Abb.12.

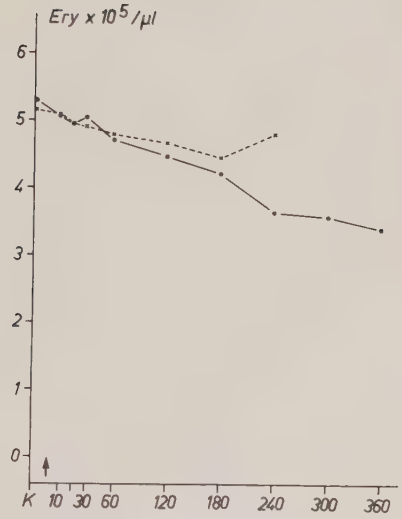



Abb.13.

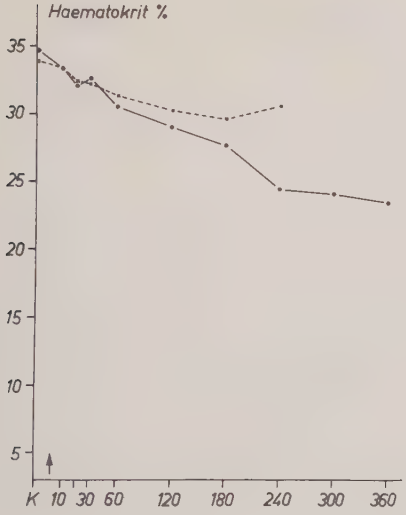



Abb.14.

Hämoglobin (Abb.12), Erythrozyten (Abb.13) und Hämatokrit (Abb.14) bei Kaninchen der Versuchsgruppe 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

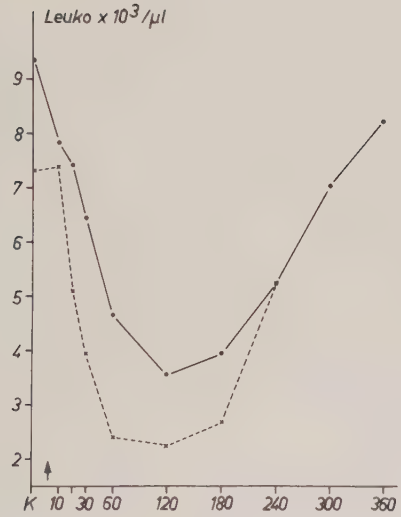
Beginn Thrombin-Infusion
Abszisse: K = Kontrollwert
Z (Zeit) in min
Gruppe 1
Gruppe 2

lag nach 2 Stunden bei 2260 Zellen/µl, ausgehend von einem Kontrollwert von 7300 Zellen/µl. Bei dieser Versuchsgruppe war der nachfolgende Wiederanstieg jedoch nicht signifikant (Abb.15).

Der Abfall der Thrombozyten war bei den Versuchsgruppen 1 und 2 im Gegensatz zu dem starken Abfall der Leukozyten weniger ausgeprägt, er verlief bei beiden Versuchsgruppen parallel und zeigte ebenfalls im Gegensatz zu den Leukozyten keinen präfinalen Anstieg. Auch hier waren die Bestimmungen bereits 1 Stunde nach Versuchsbeginn statistisch signifikant ($p < 0,05$, Abb.16).

4. Hämoglobin im Plasma

Die Abb.17 zeigt die Entwicklung für die Versuchsgruppen 1 und 2. Während in der Versuchsgruppe 1 bis eine Stunde nach Versuchsbeginn keine Veränderungen des Hämoglobin-Spiegels erfolgten, kam es nachfolgend bis zum 3 h-Wert zu einem Anstieg von 5,2 auf 48,7 mg% ($p < 0,01$). Anschließend stiegen die Werte nicht weiter an, der 6 h-Wert betrug 49,6 mg%. Im Gegensatz zur ersten Versuchsgruppe begann bei Versuchsgruppe 2 bereits 30 min nach Infusionsbeginn ein steiler statistisch signifikanter Anstieg; der Wert nach 30 min betrug bereits 15,2 mg%, nach drei Stunden 168,4 mg%. Dieser Anstieg flachte bis



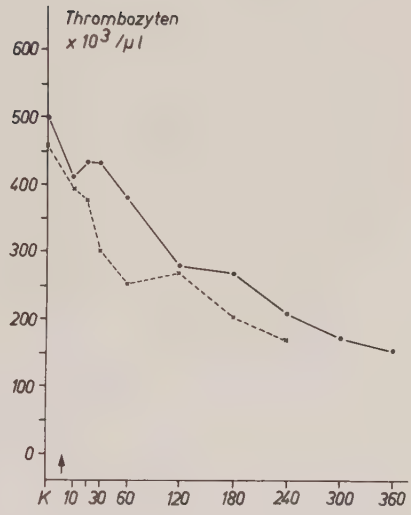




Abb.15. Abb.16.

Leukozyten und Thrombozyten bei Kaninchen der Versuchsgruppe 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

↑ Beginn Thrombin-Infusion

Abszisse: K = Kontrollwert Z in min

•———• Gruppe 1 x— — —x Gruppe 2

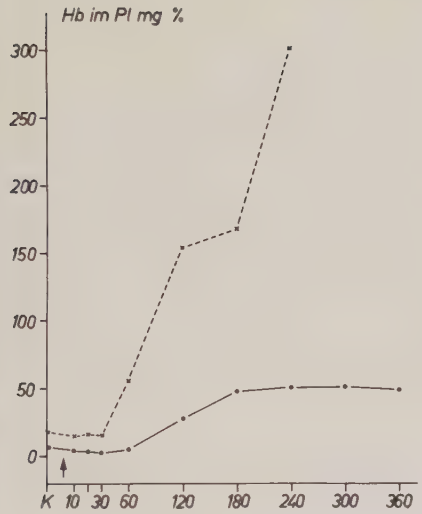
zum Versuchsende nicht mehr ab und war statistisch hochsignifikant.

5. Gerinnung

Bei den Versuchsgruppen 1 und 2 fiel das Fibrinogen von einem Ausgangswert von 161,5 mg% bzw. 222,0 mg% kontinuierlich ab auf einen Minimalwert von 21,5 mg% nach 4 h bzw. 26,3 mg% nach 2 h($p$ für beide Gruppen $< 0{,}01$). Ein präfinaler Wiederanstieg war ebenfalls beiden Versuchsgruppen gemeinsam: bei Versuchsgruppe 1 auf 32,2 mg% beim 6 h-Wert, bei Versuchsgruppe 2 auf 38,0 mg% beim 4 h-Wert. Eine Signifikanz ließ sich bei diesem Wiederanstieg allerdings nicht mehr nachweisen (Abb.18).

6. Blutdruck/Atemfrequenz

Der Blutdruck stieg bei Versuchsgruppe 1, abgesehen von einem geringfügigen Abfall zwischen der 10. und 20. min, kontinuierlich vom Kontrollwert mit 73 mm Hg Mitteldruck bis zum 5 h-Wert mit 97 mm Hg Mitteldruck hochsignifikant an. Der anschließende präfinale Abfall war nicht signifikant Bei Versuchsgruppe 2 konnte ein geringfügiger Abfall zwischen der 10. und 30. min beobachtet werden, danach ein deutlicher hochsignifikanter Anstieg bis zum 3,5 h-Wert von 123 mm Hg Mitteldruck. In der Versuchsgruppe 3 kam es innerhalb 18 - 32 min nach Infusionsbeginn bei allen Tieren zu einem plötzlichen und abrupten Blutdruckabfall, der auch durch Absetzen der Thrombininfusion nicht verhindert werden konnte (Abb.19).



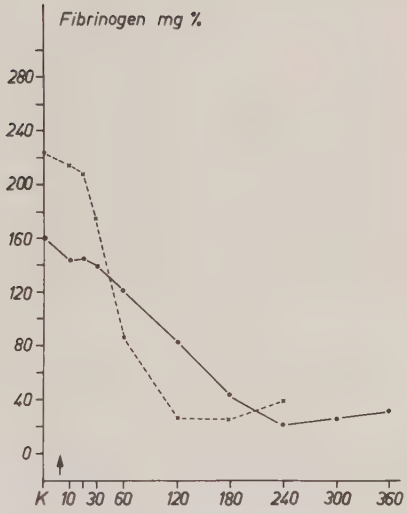




Abb.17. Abb.18.

Hämoglobin im Plasma und Fibrinogen bei Kaninchen der Versuchsgruppe 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

↑ Beginn Thrombin-Infusion

Abszisse: K = Kontrollwert Z in min

•————• Gruppe 1 x— — —x Gruppe 2

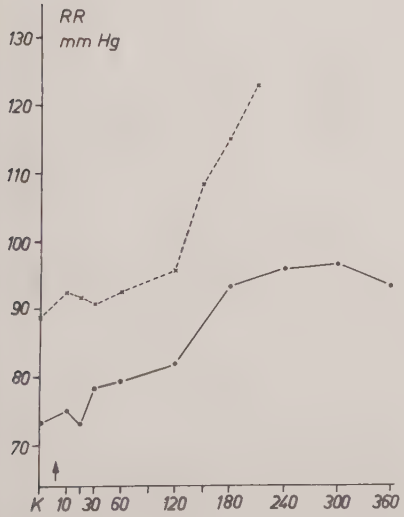



Abb.19.

Blutdruck bei Kaninchen der Versuchsgruppen 1 (100 U Thrombin/kg/h) und 2 (300 U Thrombin/kg/h).

↑ Beginn Thrombin-Infusion

Abszisse: K = Kontrollwert
Z in min

•————• Gruppe 1

x— — —x Gruppe 2

Unterschiedlich stark zeigten alle Versuchstiere aller drei Versuchsgruppen während der gesamten Versuchsdauer eine deutlich erkennbare Tachypnoe. Die Atemfrequenz betrug deutlich gesteigert 80 bis 200 Atemzüge/min (physiologische Atemfrequenz ca. 50).

## 7. Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Über die histologischen Untersuchungsergebnisse der drei Versuchsgruppen unterrichtet in semiquantitativer Auswertung die nachfolgende Tabelle (Tab.1):

| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe |
|---|---|---|---|
| Mikrothrombosierung | 4,6 | 5,3 | 5,8 |
| Endothelläsion | 4,8 | 5,7 | 5,9 |
| Granulozyteninvasion | 3,4 | 4,3 | 4,2 |
| Interstit.Ödem | 4,3 | 4,1 | 4,9 |
| Dilatation d.Lymphgefäße | 3,8 | 3,8 | 4,4 |
| Hyaline Membranen | 1,3 | 1,0 | 1,0 |
| Zellproliferation | 1,3 | 1,0 | 1,0 |
| Intraalveoläres Ödem | 1,3 | 1,1 | 1,0 |
| Bronchopneumonie | 1,0 | 1,1 | 1,0 |
| Lungeninfarkt | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

Gruppe 1 100
Gruppe 2 300 } U Thrombin/kg/h + 50 mg/kg/h AMCHA
Gruppe 3 600

Skalierung: 1=nein, 2=Spur, 3=schwach, 4=mittel, 5=stark, 6=ausgeprägt.

Mikrothrombosierung und Endothelläsion waren am häufigsten nachzuweisen in den Versuchsgruppen 2 und 3, geringer dagegen in Versuchsgruppe 1. Eine gleiche Verteilung zeigte die Untersuchung auf Ausmaß und Häufigkeit einer Granulozyteninvasion aus dem Gefäß in das perivaskuläre Interstitium. Das perivaskuläre Ödem unterschied sich zwischen den drei Versuchsgruppen nicht deutlich, wenn auch die Ausbildung dieses Parameters in Versuchsgruppe 3 geringer war als in den beiden anderen Versuchsgruppen. Die Lymphbahndilatation nahm hingegen besonders in der dritten Versuchsgruppe zum Teil erhebliche Ausmaße an; wie sich diese Versuchsgruppe auch in Ausmaß und Ausprägung eines interstitiellen Ödems der Alveolarsepten deutlich von den Versuchsgruppen 1 und 2 abhob. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die jeweils typischen histologischen Veränderungen:

Die Abb.20 zeigt eine Normallunge, man erkennt Bronchioli respiratorii, Ductuli alveolarii und Lungenalveolen. Die Alveolarwände sind zart und nicht verbreitert.

Abb.20. Normallunge

Vergrößerung: 36 x

Versuchsnummer: Kontrollversuch Nr.2. Färbung: HE

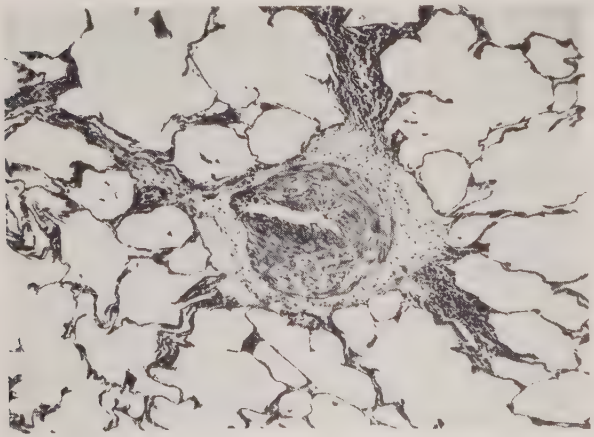


Abb.21. Beginnendes perivaskuläres Ödem, schlanke Alveolarsep

Vergrößerung: 90 x. Versuchsnummer: Versuchsgruppe 3/Tier 7

Färbung: HE

In der Abb.21 ist ein beginnendes perivaskuläres Ödem sichtbar, bei noch schlanken Alveolarsepten.

Das sogenannte Übergangsphänomen wird in Abb.22 demonstriert: während auf der linken Seite der Abbildung das Lungengerüst praktisch unverändert ist, sind rechts schon ein perivaskuläres und interstitielles Ödem zu erkennen, wobei die weitgehend unveränderten Anteile jeweils subpleural lokalisiert waren.

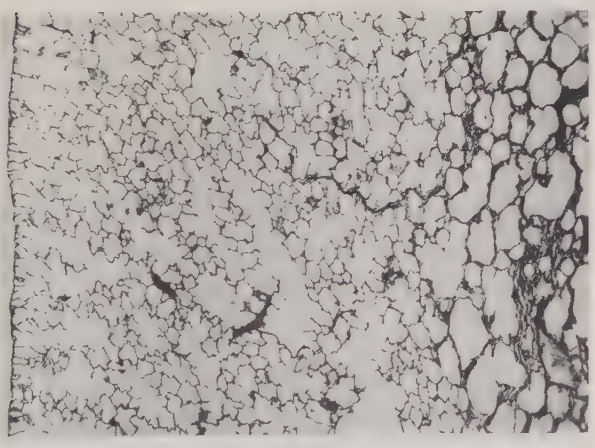


Abb.22. Übergangsphänomen.
Vergrößerung: 36 x
Versuchsnummer: 2/10
Färbung: HE

Ein ausgeprägtes interstitielles Ödem zeigt die Abb.23, das Alveolarvolumen ist in allen Bezirken beträchtlich eingeschränkt durch eine zum Teil sehr starke Verbreiterung der Alveolarsepten.

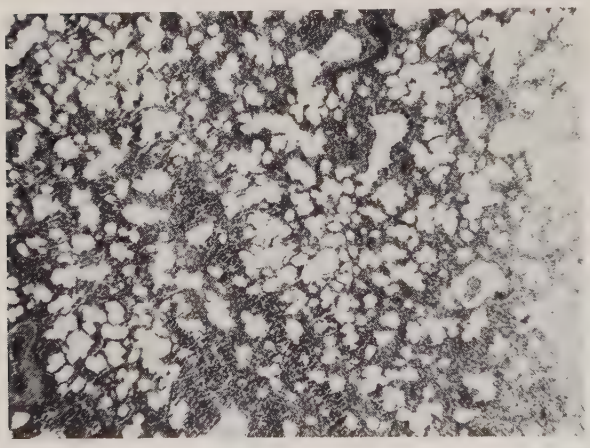


Abb.23. Interstitielles Ödem
Vergrößerung: 36 x
Versuchsnummer: 2/5
Färbung: HE

In Abb.24 und in einer Ausschnittsvergrößerung daraus (Abb.25) ist besonders die Lymphbahndilatation stark ausgeprägt mit begleitendem perivaskulärem Ödem.

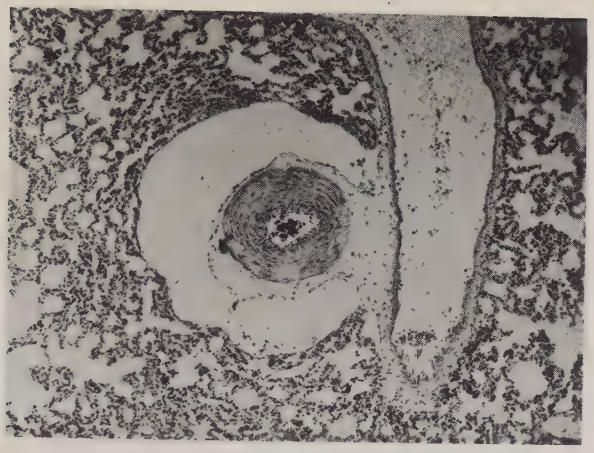


Abb.24. Lymphbahndilatation
Vergrößerung: 90 x
Versuchsnummer: 1/2
Färbung: HE

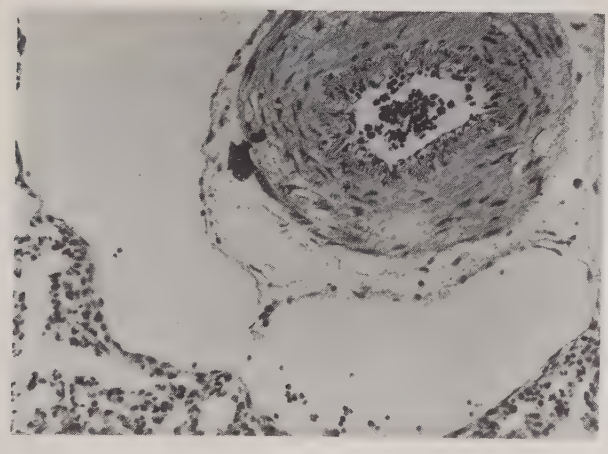


Abb.25. Ausschnitt Lymphbahndilatation.
Vergrößerung: 225 x
Versuchsnummer: 1/2
Färbung: HE

Eine Endothelläsion sowohl als auch eine Mikrothrombosierung - beide Veränderungen waren besonders ausgeprägt in den Versuchsgruppen 1 und 2 - zeigen die Abb.26 und 27. In beiden Abbildungen sieht man Granulozyten im Lumen der kleinen Gefäße, zum Teil mit Durchwanderung der Gefäßwand.

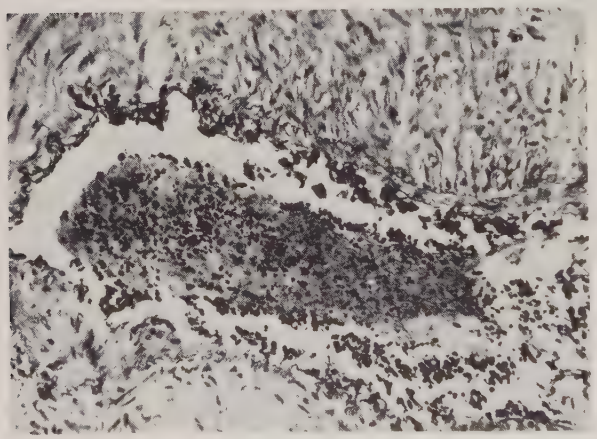


Abb.26. Endotheldefekt

Vergrößerung: 225 x

Versuchsnummer: 3/5

Färbung: HE

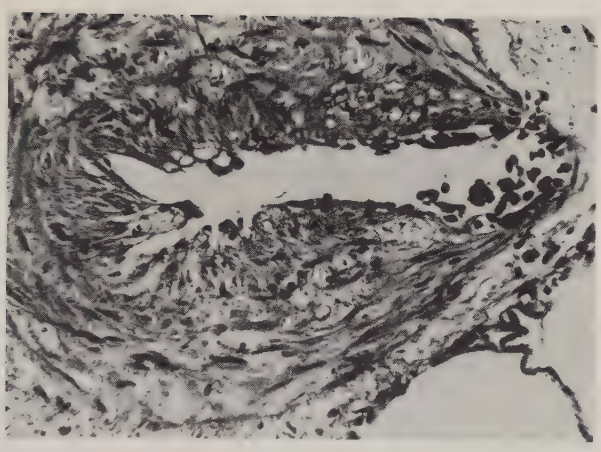


Abb.27. Endotheldefekt
Vergrößerung: 350 x
Versuchsnummer: 3/7
Färbung: HE

Ein perivaskuläres und interstitielles Ödem mit Mikrothromben der kleinen Gefäße als repräsentatives Beispiel für die drei wesentlichen Parameter der pathologischen Veränderungen sind schließlich in dem letzten Lungenschnitt (Abb.28) dargestellt.

Hyaline Membranen zeigte nur ein Tier der Versuchsgruppe 1, bei dem als Ausnahme ein mäßiges diffuses intraalveoläres Ödem erkennbar war. Proliferative Vor-

gänge im Interstitium wie auch gröbere desquamative bzw. proliferative Veränderungen der Alveolardeckzellen konnten im vorliegenden tierexperimentelle Material vernachlässigt werden.

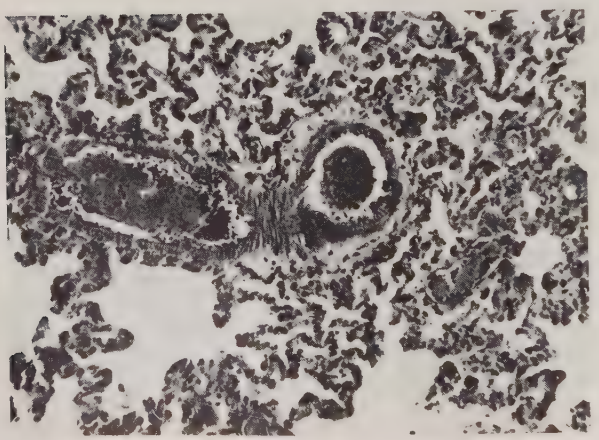


Abb.28. Thrombocyten,perivaskuläres Ödem, interstitielles Öde

Vergrößerung: 225 x

Versuchsnummer: 3/4

Färbung: HE

Die übrigen Organe wurden in den drei Versuchsgruppen nur stichprobenartig untersucht. Vor allem in der Versuchs-

gruppe 2 zeigten die Nieren eine diffuse Mikrothrombosierung der glomerulären Schlingenkapillaren (Abb.29), daneben fielen eine Tubulusdilatation und vereinzelt interstitielle Blutungen auf.

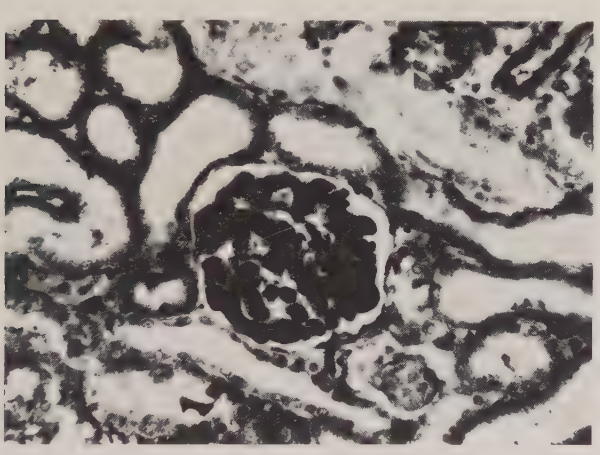


Abb.29. Glomerulathromben
Vergrößerung: 360 x
Versuchsnummer: 2/7
Färbung: Goldner

Bis auf ein aktiviertes RES war die Leber der Versuchstiere unverändert, im Myokard konnten wir Einzelzellnekrosen, gelegentlich Gruppennekrosen, nachweisen. Milz, Nebennieren und Lymphknoten waren in keiner Untersuchung verändert.

## V. Diskussion

Mit dem vorliegenden Versuchsmodell in den drei unterschiedlichen Tiergruppen gelang es, die Hypothese zu beweisen, daß durch intravenöse Infusion von Thrombin und AMCHA Lungenveränderungen hervorgerufen werden können, die den Veränderungen menschlicher Lungen bei schwerer respiratorischer Insuffizienz sehr ähnlich sind. Diese Schlußfolgerung ergibt sich aus den gerinnungsphysiologischen wie auch den pathologisch-anatomischen Ergebnissen aller drei Versuchsgruppen, wobei in der Entwicklung der beobachteten Veränderungen zwei Hauptphasen unterschieden werden können.

### Phase 1.

In unterschiedlicher Ausprägung und mit verschiedenen Überlebenszeiten, die mit den infundierten Thrombinmengen pro Zeiteinheit korrelierten, zeigten alle drei Versuchsgruppen die klassischen Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie, die in Gruppe 3 trotz der kurzen Überlebenszeit bereits nach einer initialen Übergerinnbarkeit durch einen Abfall der Thrombozyten und des Fibrinogens deutlich erkennbar war. Auffallend war dabei, daß der Abfall des Fibrinogens insbesondere in der Versuchsgruppe 1 deutlich schneller erfolgte als der Abfall der Thrombozyten.

Dieses Phänomen im Verlauf einer disseminierten intravasalen Gerinnung wurde u.a. von HARDAWAY beschrieben (40). Nach STRING et al. (104) besteht auch eine Korrelation zwischen Plättchenabfall und Bedrohlichkeit der Erkrankung nach massivem Trauma. Ähnliche Beobachtungen eines massiven Thrombozyten- und Fibrinogensturzes ergaben auch Versuchsergebnisse anderer experimenteller Modelle (3,22,62). Auf diese zentrale Stellung der disseminierten intravasalen Gerinnung in der Pathophysiologie des Schocks ist bereits frühzeitig hingewiesen worden (28). Bereits 1954 beobachtete SCHNEIDER nach der Injektion von Thromboplastin eine disseminierte intravasale Gerinnung und beschrieb eine Prädilektion des Fibrins für die Pulmonalgefäße (98). HARDAWAY wies in diesem Zusammenhang darauf hin, daß eine DIC und Lungenveränderungen im Anschluß an eine Infusion von inkompatiblem Blut auftreten können (46); der gleiche Autor konnte mit der Injektion von verdünntem Thrombin einen irreversiblen Schock auslösen, woraus er den Schluß zog, daß eine vorübergehende intrakapilläre Gerinnung die auslösende Ursache des Schocks sei. Diese Beobachtung führte zu der Begriffsbildung "the syndromes of disseminated intravascular clotting" (39, 43,44).

In einem gewissen Gegensatz zu dieser Auffassung von HARDAWAY steht die Interpretation des Mikroembolie-Syndroms, das

insbesondere von SALDEEN in die Diskussion eingebracht wurde. Nach dieser Auffassung aktivieren die zu Beginn des Schocks in der Peripherie vorhandene verlangsamte Blutströmung, die Azidose und evtl. vorhandene Zelltrümmer das Gerinnungssystem, es entstehen Thromben verschiedenster Art, die nach wiederhergestellten Kreislaufverhältnissen in die Lunge geschwemmt werden (96,97). Unser Versuchsmodell spricht für die Annahme, daß diese Interpretation, sofern sie die Entstehung der Schocklunge nur über Mikroembolie erklären will, nicht für die gefundenen Ergebnisse ausreicht. Zum ersten wurde die Infusion von Thrombin im Bereich der rechten Vorho und Kammerregion durchgeführt, die Stromstrecke zur Lungenendstrombahn erscheint damit relativ zu kurz, um bereits auf diesem Wege Mikroembolien zu erzeugen. Zum zweiten spricht gegen eine ausschließliche Mikroemboliegenese die Beteiligun von Organen, die wie Herz, Niere und Gehirn der Lunge und damit ihrer Filterfunktion nachgeordnet sind und bei einer ausschließlich durch Mikroembolie verursachten Organschädigung nicht beteiligt sein dürften. Unabhängig von dem durchgeführten Versuchsmodell scheint es jedoch denkbar, daß die zwei zunächst widersprüchlichen Theorien über eine generalisierte intravasale Gerinnung bzw. das Mikroembolie-Syndrom unter klinischen Bedingungen gemeinsam eine entschei dende Rolle in der Entwicklung der Schocklunge spielen. Zum einen wird die Lunge durch die lokal in der Endstrombahn

entstandenen Mirkrothromben und die aus ihnen freigesetzten Inhaltsstoffe geschädigt, zusätzlich führt eine Mikroembolisation aus der venösen Peripherie zu einer weiteren Strombahnverlegung mit entsprechenden Folgen am Lungeninterstitium (99).

Für die Entwicklung der progressiven respiratorischen Insuffizienz scheint außer der durch eine Übergerinnbarkeit ausgelösten disseminierten intravasalen Gerinnung und dem Phänomen der Mikroembolisation auch eine Hemmung der Fibrinolyse von Bedeutung zu sein. Dies wurde von LINDQUIST et al. (57) für den posttraumatischen Verlauf ebenso beschrieben wie von RAMMER et al. und LILIENBERG für die Fettembolie (88,56). Wie in den klinischen Beobachtungen wurden auch bei den durchgeführten Experimenten nach der Injektion von Thrombin Plättchen und Fibrin bevorzugt von der Lunge abgefangen und dort abgelagert (9,21,24,61).

AMCHA verzögert die Elimination des Fibrins und der Plättchen aus der Lunge und Versuchstiere, die nur Thrombin bekamen, entwickelten nur eine geringe respiratorische Insuffizienz (3,52) oder zeigten keine Fibrinablagerungen in den Lungengefäßen (10,23,80).

Die histologische Untersuchung der Mikrothromben in der Endstrombahn zeigte, daß die Mikrothromben neben Fibrin Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten enthalten. Welcher Be-

standteil der gefundenen Mikrothromben Auslöser der frühen Veränderungen der Lunge in Bezug auf Hämodynamik und Ventilation nach Thrombininfusion ist, muß auch nach den durchgeführten Experimenten offen bleiben. Auffällig ist lediglich, daß es unmittelbar nach der Thrombininfusion in allen Versuchsgruppen zu einem steilen Leukozytenabfall kam, der einen Minimalwert nach 2 Stunden erreichte und anschließend einen Wiederanstieg bei den Versuchsgruppen 1 und 2 zeigte, ein Befund, der bisher nicht beschrieben wurde, da in der vorliegenden Literatur bei ähnlichen Versuchsmodellen keine Leukozytenbestimmung durchgeführt wurde. Nach den histologischen Untersuchungen unserer Versuchstiere dürfte dieser Abfall zumindestens teilweise auf das "Granulozytensticking" in der Lungenendstrombahn zurückzuführen sein (66,90). Die Granulozyten bleiben an den entstandenen Endotheldefekten haften und sind im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar. Dieser periphere Leukozytensturz wurde als Charakteristikum der frühen Schockphase erwähnt (69). Neben der Anhaftung an den entstandenen Endotheldefekten konnte darüber hinaus eine Invasion von leukozytären Zellelementen in das perivaskuläre Bindegewebe histologisch gezeigt werden. Diese Phänomene legen die Möglichkeit nahe, daß weiße Blutkörperchen für die Entwicklung der Schocklungen-spezifischen Veränderungen in der Frühphase eine pathogenetische Bedeutung haben, da insbesondere die gefäßnahe Lokalisation dieser

Zellen im Thrombus von verschiedenen Untersuchern beobachtet wurde und andererseits eine auffallende Degranulierung beschrieben wurde.
Eine pathogenetische Bedeutung der Thrombozyten wie auch der Fibrinanlagerung mit Freisetzung von Fibrinpeptiden wird ebenfalls in der Literatur diskutiert. SWEDENBORG (107) weist auf die tragende Bedeutung der Thrombozyten hin mit möglicher Freisetzung von vasoaktiven Substanzen. Im Gegensatz hierzu kommen BUSCH und Mitarbeiter (22) zu dem Ergebnis, daß gerade die Anlagerung von Fibrin in der Lunge essentiell für die Entwicklung der Schädigung sei, eine Interpretation, die wiederum von RADEGRAN (86) abgelehnt wird.

Die bei allen Versuchsgruppen bestehende Endothelläsion, die ebenso wie auch die Mikrothrombosierung besonders ausgeprägt bei Versuchsgruppe 3, also den Tieren mit der kürzesten Überlebenszeit,war, läßt in der durchgeführten Versuchsanordnung bevorzugt an eine Mitbeteiligung freigesetzter vasoaktiver Substanzen denken. So sind in vitro zahlreiche vasoaktive Substanzen aus Thrombozytenaggregaten bekannt, die für die Frühveränderungen in Frage kommen könnten: ADP (65,106), Serotonin (65,76), Histamin (76), lysosomale Enzyme (48,76), wobei die letztgenannten aus auch polynukleären Leukozyten freigesetzt werden können (75). Welche der genannten Substanzen wesentliche pathogenetische Be-

deutung für die Entwicklung der Frühphasen der Schocklunge hat, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. So wird dem Serotonin in experimentellen Arbeiten eine wesentliche Rolle bei der Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes zugesprochen (1,94,105,106). Die Steigerung der Gefäßpermeabilität ist nach GERDIN und SALDEEN bzw. SALDEEN (36,97) dagegen hauptsächlich auf die Fibrinspaltprodukte zurückzuführen, Prostaglandine werden von JONSSON et al. und MALIK erwähnt (51,60).

Experimentell konnte die erste Phase besonders im Hinblick auf die Mikrothrombosierung und Endothelläsion weiter aufgegliedert werden: 1-5 min nach einem Schockereignis werden die Lungenkapillaren massiv mit reversiblen Thrombozytenaggregaten verlegt. 30 min später treten Endotheldefekte und Gefäßwandödeme auf, gleichzeitig erfolgt eine zweite Welle der Thrombosierung, jetzt sind aber fibrinhaltige Thromben vorherrschend (70). Hier könnte eine Parallele zu dem von SALDEEN (97) beschriebenen "early" bzw. "delayed microembolism syndrome" bestehen.

Insbesondere die histologischen Untersuchungen der Versuchsgruppe 3 zeigen, daß in einer sehr frühen Phase nach der Thrombininfusion in dem durchgeführten tierexperimentellen Modell nicht nur Thrombozyten- und Fibrinaggregate in der Lungenendstrombahn nachweisbar sind, sondern daß es bereits

in dieser Phase zu einer perivaskulären und interstitiellen Ödementwicklung kommt. Für die Entwicklung dieser extravasalen Ödeme kommen nach dem STARLING'schen Gesetz folgende Parameter in Betracht:

$$\dot{Q}f = K_f \, (P_{vasc} - P_{interstit.}) - \sigma \, (\pi_{vasc} - \pi_{interstit.})$$

Dabei sind

$\dot{Q}f$ = Flüssigkeitsvolumen/Zeit

$K_f$ und $\sigma$ = Membrankonstanten

$P_{vasc}$ = hydrostatischer Lungengefäßdruck

$P_{interstit}$ = interstitieller Gewebedruck

$\pi_{vasc}$ = intravasc. kolloidosmotischer Druck

$\pi_{interstit}$ = interstitieller kolloidosmotischer Druck (49,91,102)

Unter normalen Umständen resultiert nur ein geringer Flüssigkeitsstrom ins Interstitium und in die Alveolen, der Abtransport dieser Flüssigkeiten erfolgt über das lymphatische System (91, 112). Kommt es nun durch Veränderungen der hydrostatischen Druckverhältnisse, des intravaskulären onkotischen Druckes, durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität oder eine Behinderung des Lymphabflusses zu Veränderungen dieses physiologischen Gleichgewichtes, entsteht ein Lungenödem, das unabhängig von den pathogenetischen Faktoren nach den Untersuchungen von STAUB et al. (103) zunächst perivaskulär entsteht, nachfolgend auf das Alveo-

larinterstitium übergeht und sich zuletzt intraalveolär ausbreitet (101), wobei das Alveolarepithel aufgrund seiner geringen Permeabilität bis zu seiner Zerstörung als letzte Barriere wirkt (114).

Es ist evident, daß die bei der Entstehung der Schocklunge beteiligten ätiologischen Faktoren an mehreren der genannten vier Mechanismen einsetzen können:

1. Bei Patienten mit Atemnotsyndrom wurde eine deutliche Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes und des Lungengefäßwiderstandes nachgewiesen (115). Diese Messungen wurden allerdings bei Patienten durchgeführt, bei denen schon ein Atemnotsyndrom ausgeprägt war, eine Aussage über Ursache oder Folge ist deswegen unzulässig. Eine Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes wurde dagegen in mehreren Arbeiten als wesentlich bezeichnet (27,32,59,78), bei dieser Erhöhung spielen aber wohl eher die vasoaktiven Substanzen als eine einfache mechanische Obstruktion eine Rolle (79,80,87).

2. Von FÖLDI (34) wurde eine Insuffizienz der pulmonalen Lymphdrainage beschrieben.

3. Am wesentlichsten scheint die Veränderung der Gefäßpermeabilität zu sein, dabei sind die Hauptschädigungsursachen für die Endothelzellen wohl die oben erwähnten humoralen

Faktoren wie Serotonin, Histamin, ADP, Kinine, lysosomale Enzyme und Prostaglandine. Zusätzlich schädigend dürften sich Azidose und Hypoxie auswirken (92,99).

4. Fördernd auf die Ausbildung des interstitiellen Ödems wirkt auch noch der Verlust von Natrium und Eiweiß ins Interstitium; durch diesen Verlust wird der kolloidosmotische Druck des Interstitiums erhöht, eine vermehrte Flüssigkeitsextravasation ist die Folge (112).

Das beobachtete frühe Lungenödem hat nun eine Störung der Diffusion zur Folge, diese ist neben Störungen der Ventilation (u.a. Erhöhung der Totraumventilation) und der Perfusion (u.a. Erhöhung des Shunt-Volumens) (99,100,110) Ursache der Erhöhung der alveolären-arteriellen $O_2$-Differenz mit konsekutiver Hypoxämie und einer dadurch ausgelösten Hyperventilation. Diese Hyperventilation reicht, wie die Blutgasanalysen zeigten, zunächst aus, es wurden noch normale oder gering erhöhte $p_aO_2$-Werte gemessen. Auch klinisch wird eine anhaltende Hyperventilation mit Normo- oder Hypokapnie als der erste Hinweis auf eine sich anbahnende respiratorische Insuffizienz gewertet (110).

Der Verlauf der gemessenen $p_aCO_2$-Werte stimmt mit den Ergebnissen von MALIK et al. und ARFORS et al. (60, 3) und den klinischen Beobachtungen überein. Bei unseren Versuchs-

tieren waren allerdings schon die Ausgangswerte mit ca. 31 mm Hg relativ niedrig, dies ist sicher zum Teil auf die streßbedingte Hyperventilation der Versuchstiere zurückzuführen, ein Phänomen, das auch von ROKKANEN et al. (93) beschrieben wurde. Das weitere Absinken des $p_aCO_2$ ist durch zwei Ursachen bedingt: erstens auf die durch die Hypoxämie ausgelöste Hyperventilation und zweitens zu einem geringeren Teil auf die beginnende metabolische Azidose im Sinne eines Kompensationsmechanismus.

Die Auswirkungen dieser Hypokapnie wurden besonders von ASKANAZI et al. untersucht (5). Die Autoren stellten in ihrem Experiment fest, daß die Hypokapnie bei ihren Versuchstieren eine verminderte Compliance, einen ansteigenden alveolär-arteriellen $O_2$-Gradienten und eine vergrößerte Totraumventilation auslöste. Nach der Beendigung der Hypokapnie verblieb ein vergrößertes Shunt-Volumen; die Hypokapnie ist nach diesen Ergebnissen also maßgebend an der Entwicklung der Lungenveränderungen beteiligt.

Der ausgeprägte Abfall des Basenexzesses ist als Ausdruck der zunehmend dekompensierten metabolischen Azidose zu werten. Aufgrund der Hyperventilation der Versuchstiere war in den ersten 30 min während des Experiments ein Anstieg des pH-Wertes zu messen. Das spätere Absinken der Werte steht in Übereinstimmung mit den in der Literatur angege-

benen Ergebnissen (3,22,60). Diese Azidose spielt anscheinend eine wesentliche Rolle bei der Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes und trägt damit zu den entstehenden Lungenveränderungen bei. So konnten KIM et al. (54) bei einem hämorrhagischen Schockmodell bei Hunden einen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes um 300% beobachten, während bei korrigiertem pH nur ein Anstieg von 100% gemessen wurde.

Abschließend soll in Abb.30 eine Zusammenfassung der pathophysiologischen und pathomorphologischen Vorgänge in der Frühphase dargestellt werden.

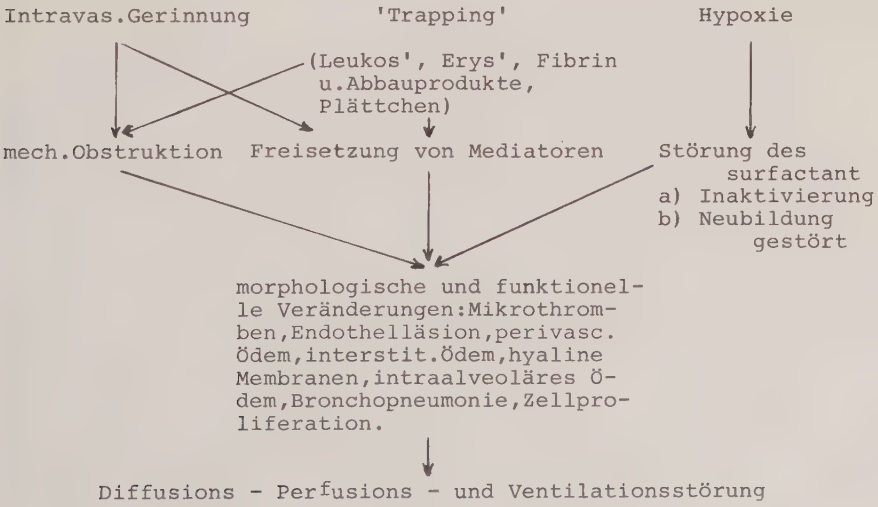



Abb.30. Übersicht über pathophysiologische und pathomorphologische Vorgänge bei der Schocklunge (mod.nach 99).

Phase 2.

In einer zweiten Phase kam es bei den Tieren der Versuchsgruppen 1 und 2 zu einem Abfall von Hb, Hk und Erythrozyten, der bei allen drei Parametern ungefähr parallel verlief und auf folgende Ursachen zurückzuführen sein dürfte:

1. Die beträchtliche infundierte Flüssigkeitsmenge bewirkte eine Hämodilution.

2. Es bestand eine ausgeprägte Hämolyse, welche durch den starken Anstieg des Hb im Plasma aufgezeigt wurde.

Dieser Verlauf des Plasma-Hämoglobins stimmt mit den Ergebnissen von MAKKWARDT et al. überein (62), während der Hk-Abfall in Widerspruch zu den in der Literatur erwähnten Ergebnissen steht (3,24). Die Möglichkeit einer Hyperhydrierung ist somit bei unserem Versuchsmodell nicht auszuschließen, obwohl FEDDER et al. (33) nach der Infusion von Thrombin bei Kaninchen mit minimalem Flüssigkeitsmengen ebenfalls einen Hk-Abfall beschrieben.

Die bei unseren Versuchen festgestellte Azidose ist zunächst rein metabolisch bedingt; hierbei spielt das in der Peripherie entstandene Laktat wohl die wesentliche Rolle (83),

erst später kommt eine respiratorische Komponente hinzu. Die Bedeutung der Laktazidose für die Prognose des Schocks wurde u.a. schon von BRODER et al. (19) 1966 erwähnt, die Autoren schreiben, daß ein Laktatexzess von mehr als 4 mmol/l eine sehr schlechte Prognose bedeuten würde. Die prognostische Aussagekraft der Laktazidose wurde in der Folgezeit von mehreren Autoren für verschiedene Schockformen bestätigt (30,109,111,116), wobei experimentell besonders beim hypovolämischen Schock ein steiler Laktatanstieg gefunden wurde (35). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß bei anderen schweren Erkrankungen Laktaterhöhungen nicht diese schlechte Prognose zu bedeuten scheinen (2).

Unsere Versuchsergebnisse bestätigen die schlechte Prognose des exzessiven Laktatanstiegs, die Differenzen zwischen den Versuchsgruppen 1 und 2 sind in dieser Richtung zu interpretieren. Im Gegensatz zu PERETZ et al. (84) wurde jedoch die zu Schockbeginn beschriebene enge Korrelation zwischen Laktatanstieg und pH-Abfall nicht gefunden: der Laktatanstieg begann bei unseren Versuchstieren schon zu einem Zeitpunkt, zu dem die pH-Werte noch stiegen. Die starke Hyperventilation der Versuchstiere mit konsekutivem $p_aCO_2$-Abfall und folgender respiratorischer Alkalose erklärt dieses Phänomen.

Ebenfalls in dieser Phase kam es in unserem tierexperimentellen Modell zu einem Abfall des $p_aO_2$, die Hyperventilation

als Kompensationsmechanismus konnte die erwähnten Störungen der Perfusion und Diffusion nicht mehr ausgleichen. Dieses Ergebnis der $p_aO_2$-Erniedrigung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ARFORS et al. und MALIK et al. (3,60). Dieser $p_aO_2$-Abfall ist deswegen so wichtig, da unter klinischen Bedingungen bei Patienten mit einem Atemnotsyndrom das Abfallen des $p_aO_2$ eine außerordentlich schlechte Prognose für den Patienten bedeutet und nach der Hyperventilation mit initialer respiratorischer Alkalose als ein weiteres wichtiges Frühzeichen der zunehmenden Atem-insuffizienz gewertet werden muß (29,113). Daß diese zunehmende Diffusionsstörung für $O_2$ bei unseren Versuchen ohne jegliche Sauerstoffbeatmung erfolgte, ist erwähnenswert, da immer die Möglichkeit einer Lungenschädigung durch langanhaltende und hochdosierte $O_2$-Therapie unter klinischen Bedingungen diskutiert wurde. So haben KATZENSTEIN und Mitarbeiter (53) die Lungenveränderungen des Atemnotsyndroms ausschließlich auf eine $O_2$-Therapie zurückgeführt. Im Gegensatz zu diesen Schlußfolgerungen und in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Ergebnissen muß BREDENBERG et al. zugestimmt werden, daß die $O_2$-Toxizität keine primäre Ursache der Schocklunge zu sein scheint (16), eine beitragende und aggravierende Rolle im weiteren Verlauf der klinischen Therapie aber nicht ausgeschlossen werden kann. So wird auch von BLAISDELL et al. (13) die niedrigste mögliche $O_2$-Konzentration, die

eine Hypoxämie bzw. eine Azidose verhindern kann, für die Therapie der Patienten mit einem Atemnotsyndrom vorgeschlagen.

In den finalen Phasen kam es bei den Tieren mit längerer Überlebensdauer (Gruppe 1) zu einer Hyperkapnie, ein Befund, der auch bei klinischen Untersuchungen beobachtet wurde (16,29,55). Dieser Befund läßt sich am ehesten dadurch erklären, daß die Diffusion von $CO_2$ in der Lunge wesentlich schneller und besser erfolgt als von $O_2$ (108) und durch die Diffusionsstörungen bei Zunahme des interstitiellen Lungenödems erst in der Spätphase beeinträchtigt wird.

Diese Veränderungen kennzeichnen dann auch das Vollbild der Schocklunge in humanpathologischen Untersuchungen. Die Lungen sind dabei makroskopisch von düster-blauroter Farbe, die in ihnen enthaltenen Flüssigkeitsmengen sind vorwiegend interstitiell lokalisiert und bedingen einen Gewichtsanstieg bis auf das 6-fache des Normalgewichts (66,67). Mikroskopisch kann eine Vielzahl verschiedener Veränderungen zur Beobachtung kommen, wobei sich diese Veränderungen in drei Phasen entwickeln (82). Die in der ersten Phase bestehenden Phänomene Mikrothrombosierung und Endothelläsion wurden oben beschrieben und bestätigen die Untersuchungen von BURCHARDI et al. und ORELL et al. (20,81).

In einer zweiten Phase treten ein zunehmendes interstitielles Ödem und fokale Blutungen auf, zusätzlich können Pneumozytenproliferation, hyaline Membranen und ein fibrinreiches intraalveoläres Ödem bestehen (82). Die hyalinen Membranen sind fakultativer Bestandteil der histologischen Diagnose "Schocklunge", umgekehrt ließen sich aber bei 71 von 93 Obduktionsfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen disseminierte intravasale Mikrothromben nachweisen (15). Die zu beobachtende massive Verbreiterung der Alveolarsepten ist auf Ödemeinlagerung, Infiltration von Granulozyten sowie durch Proliferation von Histiozyten zurückzuführen (71,110).

Die nachfolgende Phase ist durch proliferative Vorgänge gekennzeichnet; eine sich entwickelnde interstitielle Fibrose beinhaltet eine sehr schlechte Prognose und wird als irreversibel bezeichnet, eine Ausnahme wurde jedoch beschrieben (68).

Diese Sequenz der histologischen Veränderungen wird in ähnlicher Form auch von BLAISDELL (12) angegeben, dieser Autor weist noch besonders auf das Verschwinden der Mikroembolie nach 72 h, auf die dann dominierenden hyalinen Membranen und die Begleitbronchopneumonie hin. Zu etwas anderen Ergebnissen kommen REMMELE und GOEBEL (89) bei der histologischen Lungenuntersuchung von 181 Schockfällen; auffällig ist besonders,

daß die Autoren bereits innerhalb der ersten zehn Stunden bei 73,1 % der untersuchten Lungen ein alveoläres Ödem nachweisen konnten.

Unsere histologischen Ergebnisse, die gut mit denen von ARFORS et al. übereinstimmen (3), sind praktisch identisch mit den in der ersten und zu Beginn der zweiten Phase zu beobachtenden Veränderungen. Sämtliche Spätfolgen wie hyaline Membranen, Zellproliferation oder intraalveoläres Ödem konnten nicht oder nur in Ausnahmefällen beobachtet werden. Mit diesem Versuchsmodell ist es also mit Sicherheit möglich, Lungenveränderungen im Sinne der Frühphase der Schocklunge zu produzieren, eine vollkommene Übereinstimmung mit dem klinischen Bild wird jedoch durch die kurze Überlebenszeit der Kaninchen verhindert.

Aus den histologischen Ergebnissen können die folgenden Schlüsse gezogen werden:

1. Die Entwicklung der Veränderungen der Frühphase geht sehr rasch vonstatten, denn sämtliche Tiere der Versuchsgruppe 3 (600 U Thrombin/kg/h) starben schon nach 20-30 min und hatten trotzdem ausgeprägte histologische Merkmale wie Endothelläsion, Granulozyteninvasion und Ödeme. Eine hyp-

oxämische Ursache der Frühveränderungen dürfte aufgrund der kurzen Zeitspanne damit weitgehend ausgeschlossen sein. Dies steht in Übereinklang mit den Ergebnissen in der Literatur, so kommen BLAISDELL et al. (13) nach einer Literaturübersicht zu dem Schluß, daß zur Zeit weder klinisch noch experimentell Hinweise darauf bestehen, daß die Schocklunge durch Ischämie bedingt sei. Zwei experimentelle Arbeiten von MODRY et al. und POMERANTZ et al. (73,85) unterstützen diese These: bei den durchgeführten Untersuchungen konnten Hundelungen ihr bioenergetisches Niveau über 5 h allein durch Ventilation bzw. allein durch Perfusion halten oder konnten durch eine 2 h anhaltende Hypoxämie bei einer isolierten Hundelunge keine bleibenden Veränderungen hervorgerufen werden.

2. Eine Korrelation der histologischen Ergebnisse mit Veränderungen des Säure-Basen-Status und anderen Parametern ist nur teilweise möglich, es kann jedoch gesagt werden, daß der Beginn der Veränderungen dieser Parameter mit der Entwicklung der histologischen Auswirkungen parallel läuft. Außerdem ist der deutliche $p_aCO_2$-Anstieg der Gruppe 1 im Sinne eher bestehender Spätveränderungen der Lunge zu interpretieren.

## VI. Zusammenfassung

Bei Patienten, die einen posttraumatischen oder post-operativ-septischen Schock erleiden, werden zunehmend Lungenveränderungen beobachtet, die die Lebenserwartung dieser Patienten limitieren und unter dem Begriff S c h o c k l u n g e zusammengefaßt werden. Dabei besteht über die Morphologie des Krankheitsbildes weitgehend Einigkeit, Ätiologie und Pathogenese sind jedoch umstritten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch eine Korrelation von morphologischen und laborchemischen Parametern einen Beitrag zur Ätiologie und Pathogenese sowie zur frühzeitigen Sicherung der Diagnose Schocklunge zu leisten.

Die Arbeitshypothese der durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen ist, daß eine Störung der Mikrozirkulation in der Lungenendstrohmbahn, ausgelöst durch eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung, ein wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung der Schocklunge ist. Die disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIG) wurde bei den Versuchstieren durch eine Infusion von Thrombin in verschiedener Dosierung ausgelöst, die Fibrinolyse durch gleichzeitige Gabe von AMCHA blockiert. Laborchemisch wurden u.a. folgende Untersuchungen durchgeführt:

Säure-Basen-Status, Laktatspiegel, Blutbild, Gerinnungsparameter. Postmortal erfolgte eine Sektion der Tiere, die pathologisch-anatomischen Untersuchungen konzentrierten sich besonders auf die Lunge.

Durch die genannten Untersuchungen wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Die Infusion von Thrombin und AMCHA ruft bei Kaninchen Lungenveränderungen hervor, die denen der Schocklunge beim Menschen ähnlich sind. Gleichzeitig wird durch die vorliegenden Untersuchungen die Rolle der DIG und der dadurch ausgelösten Störung der Mikrozirkulation als wichtiger pathogenetischer Faktor bestätigt.

2. Die Veränderungen treten in zwei Phasen auf, wobei sich die erste Phase sehr rasch entwickelt und morphologisch besonders durch Mikrothromben, Endothelläsionen, perivaskuläre und interstitielle Ödeme sowie durch eine Lymphbahndilatation gekennzeichnet ist. Laborchemisch imponiert eine respiratorische Alkalose und ein beginnender Laktatanstieg. In der zweiten Phase kommt es durch Störungen der Perfusion, der Ventilation und der Diffusion zu einer Hypoxämie, die Laktatazidose nimmt weiter zu. Morphologisch treten keine wesentlichen neuen Veränderungen mehr auf.

3. Die laborchemischen Veränderungen treten teilweise parallel zu den histologischen Veränderungen auf, in der Frühphase der Schocklunge sind deswegen engmaschige Kontrollen der Blutgasparameter und des Laktatspiegels von diagnostischer Bedeutung.

Literaturverzeichnis

1. ALLARDYCE,B., HAMIT,H.F., MATSUMOTO,T., MOSELEY,R.:
Pulmonary vascular changes in hypovolemic shock: Radiography of the pulmonary microcirculation and the possible role of platelet embolism in increasing vascular resistance.
J.Trauma 9: 403-411 (1969)

2. ANDERSON,C.T., WESTGARD,J.O., SCHLIMGEN,K., BIRNBAUM,M.L.:
Contribution of arterial blood lactate measurement of the care of critically ill patients.
Am.J.Clin.Pathol.68: 63-67 (1977)

3. ARFORS,K.E., BUSCH,Ch., JAKOBSON,S., LINDQUIST,O., MALMBERG,P., RAMMER,L., SALDEEN,T.:
Pulmonary insufficiency following intravenous infusion of thrombin and AMCA (Tranexamic acid) in the dog.
Acta Chir.Scand.138: 445-452 (1972)

4. ASHBAUGH,D.G., BIGELOW,B.B., PETTY,T.L., LEVINE,B.E.:
Acute respiratory distress in adults.
Lancet 2: 319-323 (1967)

5. ASKANAZI,J., NEVILLE,J.F., WAX,S.D., HANSON,E.L., KANE,P.B., WEBB,W.R.:
The role of carbon dioxide in the development of pulmonar insufficiency.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg.74: 118-125 (1977)

6. ASTRUP,P., JÖRGENSEN,K., SIGGAARD-ANDERSON,O., ENGEL,K.:
The acid-base metabolism. A new approach.
Lancet 1: 1035-1039 (1960)

7. BAER,D.M., OSBORN,J.J.:
The postperfusion pulmonary congestion syndrome.
Am.J.Clin.Path.34: 442-445 (1960)

8. BENZER,H.:
Oberflächenspannung in der Lunge und Schocklunge.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.81: 455-462 (1975)

9. BERGENTZ,S.-E., LEWIS,D., LJUNGQUIST,U.:
Die Lunge im Schock: Thrombozytenanhäufung nach Trauma und intravasale Gerinnung.
Langenbecks Arch.Chir.329: 658-664 (1971)

10. BERGENTZ,S.-E., LJUNGQUIST,E., LEWIS,D.:
The distribution of platelets, fibrin, and erythrocytes in various organs following thrombin infusion.
An experimental study in dogs with and without antifibrinolytic therapy.
Surgery 71: 190-195 (1972)

11. BERRY,R.F.L., SANISLOW,C.A.:
Clincal manifestation and treatment of congestive atelectasis.
Arch.Surg.87: 159-167 (1963)

12. BLAISDELL,F.W.:
Pathophysiology of the respiratory distress syndrome.
Arch.Surg.108: 44-49 (1974)

13. BLAISDELL,E.W., LEWIS, F.R.:
Respiratory distress syndrome of shock and trauma: Post-traumatic respiratory failure. Vol.XXI in series: Major problems in clinical surgery; 1-116 (1977)

14. BLAISDELL,F.W., LIM,R.C., ARMBERG,J.R., CHOY,S.H., HALL,A.D., THOMAS,A.N.:
Pulmonary microembolism: A cause of morbidity and death after major vascular surgery.
Arch.Surg.93: 776-786 (1966)

15. BLEYL, U., HEILMANN,K., ADLER,D.:
Generalisierte plasmatische Hyperkoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen.
Klin.Wschr.49: 71-81 (1971)

16. BREDENBERG,C.E., COLLINS,J.A., FULTON,R.L., SOLIS,R.T., WALKER,B.D.:
Does a relationship exist between massive blood transfusion and the adult respiratory distress syndrome?
Vox.Sang.32: 311-320 (1977)

17. BREDENBERG,C.E., JAMES,P.M., COLLINS,J., ANDERSON,R.W., MARTIN,A.M., HARDAWAY,R.M.:
Respiratory failure in shock.
Ann.Surg.169: 392-403 (1969)

18. BREWER,A.L., BURBANK,B., SAMSON,P.C., SCHIFF,C.A.:
The "wet lung" in war casualties.
Ann.Surg.123: 343-362 (1946)

19. BRODER,G., WEIL,M.H.:
Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients.
Science 143: 1457-1459 (1964)

20. BURCHARDI,H., VOGEL,W., MITTERMAYER,C., BIRZLE,H., WIEMERS,K.:
Respiratorische Insuffizienz bei Polytraumatisierten durch Verbrauchskoagulopathie.
Z.prakt.Anästh.5: 419-427 (1970)

21. BUSCH,Chr., SALDEEN,T.:
Amount of fibrin in different organs after intravenous, intraportal and intraaortal injection of thrombin in the rat.
Thrombos.Diath.haemorrh.29: 87-93 (1973)

22. BUSCH,Chr., LINDQUIST,O., SALDEEN,T.:
Respiratory insufficiency in the dog induced by pulmonary microembolism and inhibition of fibrinolysis. Effect of defibrinogenation, leucopenia and thrombocytopenia.
Acta Chir.Scand.140: 255-266 (1974)

23. BUSCH,C., LUNDQUIST,H., SALDEEN,T.:
Quantitative determination of intravascular coagulation in vivo in various organs in the dog.
Thromb.Diathes.Haemorrh.26: 315-324 (1971)

24. BUSCH,C., DAHLGREN,S., JACOBSSON,S., JUNG,B., MODIG,J., SALDEEN,T.:
Determination of fibrin trapping in the lungs of patients developing the microembolism syndrome.
Acta Chir.Scand.137: 599-601 (1971)

25. CHURCHILL,E.D.:
Pulmonary atelectasis, with especial reference to massive collapse of the lung.
Arch.Surg.11: 489-518 (1925)

26. COLLINS,J.A.:
The causes of progressive pulmonary insufficiency in surgical patients.
J.Surg.Res.9:685-704 (1969)

27. COOK,W.A.:
Experimental shock lung model.
J.Trauma 8: 793-799 (1968)

28. CROWELL,J.W., REED,W.L.:
In vivo coagulation - a probable cause of irreversible shock.
Amer.J.Physiol.183: 565-569 (1955)

29. DE COSTER,A., SERGYSELS,R., DEGAUTE,J.P., JASPAR,N., ENGLERT,M.:
Le concept du poumon de choc.
Lille Medical 19: 424-432 (1974)

30. DUFF,J.H., SCOTT.H.M., PERETZ,D.I., MULLIGAN,G.W., MACLEAN,L.D.:
The diagnosis and treatment of shock in man based on hemodynamic and metabolic measurements.
J.Trauma 6: 145-156 (1966)

31. EISEMAN,B.:
Pulmonary effects of nonthoracic trauma.
J.Trauma 8: 649-650 (1968)

32. FAMEWO,C.E., NOBLE,W.H., GARVEY,M.B.:
Use of aspirin in haemorrhagic shock.
Canad.Anesth.Soc.J.22: 50-60 (1975)

33. FEDDER,G., PRAKKE,E.M., VREEKEN,J.:
On the early detection of intravascular coagulation.
Thromb.Diath.haemorrh.27: 365-376 (1972)

34. FÖLDI,M.:
Lymphologische Probleme in der Pathophysiologie des Schocks unter besonderer Berücksichtigung der Therapie.
Therapiewoche 28: 1753-1757 (1978)

35. GARCIA-BARRENO,P., BALIBREA,J.L.:
Metabolic response in shock.
Surg.Gynecol.Obstet.146: 182-190 (1978)

36. GERDIN,B., SALDEEN, T.:
Effect of fibrin degradation products on microvascular permeability.
Thromb.Res.13: 995-1006 (1978)

37. GUTMAN,J., WAHLEFELD,A.W.:
L-(+) Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD.
In: BERGMEYER,H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse.
Bd.II, Weinheim, Verlag Chemie, 3.Aufl.,1510-1514 (1974)

38. HAIDER,W., BAUM,M., BENZER,H., LACKNER,F.:
Ablauf der Lungenveränderungen im posttraumatischen Schock. (Schocklunge).
Anaesthesist 23: 129-136 (1974)

39. HARDAWAY, R.M.:
Disseminated intravascular coagulation syndromes.
Arch.Surg.83: 842-850 (1961)

40. HARDAWAY,R.M.:
Gerinnungsfaktoren im Schock.
In: ZIMMERMANN,W.E., STAIB, J.: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Stuttgart, Schattauer Verlag 423-426 (1970)

41. HARDAWAY,R.M.:
Shock lung.
Int.Surg.58:311-315 (1973)

42. HARDAWAY,R.M.:
Disseminated intravascular coagulation as a possible cause of acute respiratory failure.
Surg.Gynecol.Obstet.137: 419-423 (1973)

43. HARDAWAY,R.M., WEISS,F.H.:
Intracapillary clotting as the etiology of shock.
Arch.Surg.83: 851-863 (1961)

44. HARDAWAY, R.M., WATSON,H.E., WEISS,F.H.:
Alterations in blood coagulation mechanism after intra-aortic injection of thrombin.
Arch.Surg.81: 983-990 (1960)

45. HARDAWAY,R.M., JAMES,P.M., ANDERSON,R.W., BREDENBERG, C.E., WEST, R.L.:
Intensive study and treatment of shock in man.
JAMA 199: 779-790 (1967)

46. HARDAWAY,R.M., MCKAY,D.G., WAHLE,G.H., TARTOCK,D.E., EDELSTEIN,R.:
Pathologic study of intravascular coagulation following incompatible blood transfusion in dogs.
Am.J.Surg.91: 24-31 (1956)

47. HERMAN,C.M.:
Advances and newer concepts in shock.
Surg.Ann.4: 1-49 (1972)

48. HOLMSEN,H., DAY,H.J.:
The thrombin induced platelet reaction and platelet lysosomes.
Nature 219: 760-761 (1968)

49. HOPEWELL,P.C., MURRAY,J.F.:
The adult respiratory distress syndrome.
Ann.Rev.Med.27: 343-356 (1976)

50. JENKINS,M.T., JONES,R.F., WILSON,B., MOYER,C.A.:
Congestive atelectasis: A complication of the intravenous infusion of fluids.
Ann.Surg.132: 327-347 (1950)

51. JONSSON,C.-E., LINDQUIST,O., MALMBERG,P.:
Efflux of porstaglandins in right lymphatic duct lymph following intravascular coagulation.
Scand.J.Clin.Lab.Invest.33: 361-369 (1974)

52. JOSEPHSON,S., SWEDENBORG,J., DAHLGREN,S.E.:
Delayed lung lesion in dogs after thrombin-induced disseminated intravascular coagulation.
Acta Chir.Scand.140: 431-435 (1974)

53. KATZENSTEIN,A.A., BLORR,C.M., LEIBOW,A.A.:
Diffuse alveolar damage - the role of oxygen, shock, and related factors. A review.
Am.J.Pathol.85: 210-222 (1976)

54. KIM,S.I., SHOEMAKER,W.C.:
Role of the acidosis in the development of increased pulmonary vascular resistance and shock lung in experimental hemorrhagic shock.
Surgery 73: 723-729 (1973)

55. LEWIN,I., WEIL,M.H., SHUBIN,H., SHERWIN,R.:
Pulmonary failure associated with clinical shock states.
J.Trauma 11: 22-35 (1971)

56. LILIENBERG,G., RAMMER,L., SALDEEN,T., THOREN,L., UDDSTRÖMER,L.:
Intravascular coagulation and inhibition of fibrinolysis in fat embolism.
Acta Chir.Scand.136: 87-95 (1970)

57. LINDQUIST,O., RAMMER,L., SALDEEN,T.:
Pulmonary insufficiency, microembolism and fibrinolysis inhibition in a posttraumatic autopsy material.
Acta Chir.Scand.138: 545-549 (1972)

58. LUMB,W.:
Small animal anaesthesia.
Philadelphia: Lea and Febiger, 178-180 (1963)

59. MALIK,A.B., NEWELL,J.C.:
Pulmonary perfusion and gas exchange in haemorrhage and sh
J.Appl.Physiol.42: 279-286 (1977)

60. MALIK,A.B., VAN DE ZEE,H.:
Thrombin induced pulmonary insufficiency.
Thromb.Res.11: 497-506 (1977)

61. MARGARETTEN,W., CSAVOSSY,J., MCKAY,D.G.:
An electron microscopic study of thrombin-induced disseminated intravascular coagulation.
Blood 29: 169-181 (1967)

62. MARKWARDT,F., NOWAK;G., MEERBACH,W., RÜDIGER,K.D.:
Studies in experimental animals on disseminated intravascular coagulation (DIC)
Thrombos.Diath.haemorrh.34: 513-521 (1975)

63. MARTIN,A., SOLOWAY,H., SIMMONS, R.:
Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma.
J.Trauma 8: 687-698 (1968)

64. MC NAMARA,J.J., STREMPLE,J.F.:
Causes of death following combat injury in an evacuation hospital in Viet Nam.
J.Trauma 12: 1010-1012 (1973)

65. MILLS,D.C.B., ROBB,I.A., ROBERTS,G.C.K.:
The releases of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation.
J.Physiol.195: 715-729 (1968)

66. MITTERMAYER,Ch.:
Pathology of shock.
Med.Welt 26: 1473-1474 (1975)

67. MITTERMAYER,Ch.:
Pathologie der Schocklunge.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.81: 437-443 (1975)

68. MITTERMAYER,Ch., HASSENSTEIN,J., RIEDE,U.N.:
Is shock-induced lung fibrosis reversible? A report on recovery from shock-lung.
Path.Res.Pract.162: 73-87 (1978)

69. MITTERMAYER,Ch., OSTENDORF,P., RIEDE,U.N.:
Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei der respiratorischen Insuffizienz durch Schock.
Intensivmed.14: 252-262 (1977)

70. MITTERMAYER,Ch., PFRIEME,B., VOGEL,W., ZIMMERMANN,W.E.:
Funktionelle und morphologische Veränderungen der Lungen im Schock.
Langenbecks Arch.Chir.329: 664-670 (1971)

71. MITTERMAYER,Ch., VOGEL,W., BURCHARDI,H., BIRZLE,H., WIEMERS,K., SANDRITTER,W.:
Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Schocklunge).
Dtsch.Med.Wschr.95: 1999-2002 (1970)

72. MITTERMAYER,Ch., THOMAS,C., RENGHOLT,R., SCHÄFER,H., VOGEL,W., MARTINEZ,G., SANDRITTER,W.:
Über den Gestaltwandel des Schocksyndroms innerhalb zweier Jahrzehnte.
Klin.Wschr.51: 37-38 (1973)

73. MODRY,D.L., CHIN,C.J., HINCHEY,E.J.:
The roles of ventilation and perfusion in lung metabolism.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg.74: 275-285 (1977)

74. MOSS,G., STAUNTON,C., STEIN,A.A.:
Cerebral etiology of the "shock lung syndrome".
J.Trauma 12: 885-890 (1972)

75. MURRAY,J.F.:
Mechanisms of acute respiratory failure.
Am.Rev.Respir.Dis.115: 1071-1078 (1977)

76. MUSTARD,J.F., MOVAT,H.Z., MACMORINE,D.R., SENYI,A.:
Release of permeability factors from the blood platelet.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.119: 988-991 (1965)

77. NEUHOF,H., HECKERS,H., MITTERMAYER,Ch.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verlegung der Lungenstrombahn durch Thrombocytenaggregate.
Thrombos.Diath.haemorrh.21: 93-102 (1969)

78. NOBLE,W.H.:
Early changes in lung water after haemorrhagic shock in pigs and dogs.
Canad.Anaesth.Soc.J.22: 39-49 (1975)

79. OLSSON,P., RADEGRAN,K., TAYLOR,G.A.:
Haemodynamic changes resulting from thrombin induced intravascular coagulation.
Cardiovasc.Res.4: 443-451 (1970)

80. OLSSON,P., SWEDENBORG,J., LINDQUIST,O.:
Effects of slow defibrinogenation on the canine lung.
J.Trauma 14: 325-329 (1974)

81. ORELL,S.R.:
Lung pathology in respiratory distress following shock in the adult.
Acta Path.Microbiol.Scand.79: 65-76 (1971)

82. OSTENDORF,P., BIRZLE,H., VOGEL,W., MITTERMAYER,Ch.:
Pulmonary radiographic abnormalities in shock.
Radiology 115: 257-263 (1975)

83. PERETZ,D.I., MCGREGOR,M., DOSSETTOR,J.B.:
Lactic acidosis: A clinically significant aspect of shock.
Can.Med.Assoc.J.90: 673-675 (1964)

84. PERETZ,D.I., SCOTT,H.M., DUFF,J., DOSSETTOR,J.B., MCLEAN, L.D., MCGREGOR,M.:
The significance of lactacidaemia in the shock syndrome.
Ann.N.Y.Acad.Sci.119: 1133-1141 (1965)

85. POMERANTZ,M., EISEMAN,B.:
Experimental shock lung model.
J.Trauma 8: 782-787 (1968)

86. RADEGRAN,K.:
Circulatory and respiratory effects of induced platelet aggregation. An experimental study in dogs.
Acta Chir.Scand.Suppl.420: 1-24 (1971)

87. RADEGRAN,K., SWEDENBORG,J., OLSSON,P.:
Effect of Defibrinogenation and Acetylsalicylic acid on the circulatory response to thrombin.
Acta Chir.Scand.138: 441-444 (1972)

88. RAMMER,L., SALDEEN,T.:
Inhibition of fibrinolysis in post-traumatic death.
Thromb.Diath.haemorrh.25: 68-75 (1970)

98. SCHNEIDER,C.L., ENGSTROM,R.M.:
Experimental pulmonary arterial occlusions: acute cor pulmonale simulating "obstretical shock" of late pregnancy.
Am.J.Obst.+ Gynec.68: 691-705 (1954)

99. SCHULZ,V., SCHNABEL,K.H.:
Die Schocklunge.
Internist 16: 82-90 (1975)

100. SCHULZ,V., SCHNABEL,K.H., SCHMIDT,W.:
Untersuchungen zum pulmonalen Gasaustausch in der akuten Schockphase und nach Übergang in eine Schocklunge.
Klin.Wschr.52: 624-630 (1974)

101. SLAVIN,G., KREEL,L., HERBERT,A., SANDIN,B.:
Pulmonary edema at necropsy: a combined pathological and radiological method of study.
J.Clin.Path.28: 357-366 (1975)

102. STAUB,N.C.:
State of the art review. Pathogenesis of pulmonary edema.
Am.Rev.Respir.Dis.109: 358-372 (1974)

103. STAUB,N.C., NAGANO,H., PEARCE,M.L.:
Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs.
J.Appl.Physiol.22: 227-240 (1967)

104. STRING,T., ROBINSON,A.J., BLAISDELL,F.W.:
Massive trauma. Effect of intravascular coagulation on prognosis.
Arch.Surg.102: 406-411 (1971)

105. SWANK,R.L.:
Platelet aggregation: its role and cause in surgical schock.
J.Trauma 8: 872-879 (1968)

106. SWEDENBORG,J.:
Vasoactivity of adenine nucleotides released in vitro from blood cells by thrombin.
Acta Physiol.Scand.79: 359-368 (1970)

107. SWEDENBORG,J.:
On the role of vasoactive substances in hemodynamic changes induced by thrombin.
Acta Chir.Scand.Suppl.413: 7-20 (1971)

108. THEWS,G.:
Pathophysiologie der Diffusionsstörungen der Lunge.
Med.Klin.70: 991-1010 (1975)

109. VITEK,V., COWLEY,R.A.:
Blood lactate in the prognosis of various forms of schock.
Ann.Surg.173: 308-313 (1971)

110. VOGEL,W.:
Die Bedeutung der disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Lungenstrombahn für die postoperative und posttraumatische respiratorische Insuffizienz.
Chirurg.45: 115-120 (1974)

111. WEIL,M.H., AFIFI,A.A.:
Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).
Circulation 41: 989-1001 (1970)

112. WICHERT,v., P.:
Die Schocklunge.
Med.Klinik 74: 1-8 (1979)

113. WICHERT,v., P., LANSER,K.:
Diagnostik der Schocklunge.
Dtsch.med.Wschr.102: 442-443 (1977)

114. WICHERT,v., P., RIESNER,K.:
Die sogenannte Schocklunge, ein Krankheitsbild des Lungenparenchyms.
Langenbecks Arch.Chir.344:157-169(1977)

115. ZAPOL,W.M., SNIDER,M.T.:
Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure.
N.Engl.J.Med.296: 476-480 (1977)

116. ZIMMERMANN,W.E., WALTER,F., VOGEL,W., MITTERMAYER,Ch.:
Funktionell-klinische Untersuchungen der Lunge im Schock.
Langenbecks Arch.Chir. 329: 671-681 (1971)

## LEBENSLAUF

Am 2. 6. 1952 wurde ich, Günther Dannecker, als Sohn des Helmut Dannecker und der Hella Dannecker, geb. Haller, in Schwenningen a. N. geboren.
Dort absolvierte ich auch die Grundschule von 1959 bis 1963, anschließend besuchte ich das Gymnasium Schwenningen, wo ich am 16. Juni 1971 das Abitur bestand. Im Sommersemester 1972 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen, legte die ärztliche Vorprüfung am 5. September 1974 ab und schloß das Staatsexamen am 18. Oktober 1978 in Böblingen ab.
Derzeit leiste ich meinen Zivildienst an der Universitätskinderklinik Tübingen.

Für die Überlassung der Arbeit und die Anleitung und Unterstützung bei ihrer Abfassung danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. P. Ostendorf.